

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

No 579

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Rubin DAVID

Ancien Externe des Hôpitaux
Né le 29 Mars 1908, à Vaslui (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES SPIROCHÉTOSES ANICTÉRIQUES

Président : F. BEZANÇON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Rubin DAVID

Ancien Externe des Hôpitaux
Né le 29 Mars 1908, à Vaslui (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES SPIROCHÉTOSES ANICTÉRIQUES

Président : F. BEZANÇON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.	LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
BERNARD Étienne. Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.	LEMAIRE Pathologie expérimentale
BULLIARD..... Histologie.	LEVEUF Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.	M ^{me} J. LÉVY..... Pharmacologie.
CHEVALLIER Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâtrie.
DOGNON..... Physique.	MOREAU Pathologie médicale.
FEY Urologie.	MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
GALLIARD..... Parasitologie.	MOUQUIN Pathologie médicale.
GASTINEL..... Bactériologie.	OBERLING..... Anatomie pathologique.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.	PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
GAYET Physiologie.	PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
GIROUD..... Histologie.	PORTES Obstétrique.
HAGUENAU Pathologie médicale.	RICHET Physiologie.
HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.	SANNIÉ..... Chimie biologique.
HAZARD Pharmacologie.	SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN Anatomie pathologique.	TROISIER Pathologie expérimentale
JOANNON Hygiène.	TURPIN Pathologie médicale.
LABBÉ (Henri) .. Chimie biologique.	VIGNES Obstétrique.
LACOMME Obstétrique.	WILMOTH Pathologie chirurgicale
	J. BEZANÇON... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.	LEROUX..... Anatomie pathologique.
BUSQUET Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	N..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCC	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Témoignage de profonde affection.

A MA SŒUR ET A MON FRÈRE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire le
grand honneur d'accepter la prési-
dence de notre thèse.*

*Hommage de notre profonde gra-
titude.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MOREAU

*Qui nous a inspiré ce travail et
a bien voulu nous guider de ses
conseils.*

*En témoignage de notre respec-
tueuse reconnaissance et de nos
sincères remerciements,*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. LENORMANT

Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. BERNARD

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR R. GOUVERNEUR

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR R. BLOCH

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

A. DURUY, J. PATEL, J. STERNE

A MES MAITRES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET.
MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON.
MONSIEUR LE DOCTEUR SCHWARTZ.
MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON.

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. BERNARD.
MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU.
MONSIEUR LE DOCTEUR BLOCH.
MONSIEUR LE DOCTEUR GOUVERNEUR.

CHAPITRE PREMIER

AVANT-PROPOS

La création du chapitre de la *spirochétose ictéro-hémorragique* est basée sur une longue série de travaux, depuis l'individualisation du « typhus hépatique » par Landouzy (1883) et de l'« ictère à rechute » par Lancereaux, par Mathieu et par Weil (1886) ; les communications de Widal, Lemierre, Cotoni et Kindberg sur une « épidémie d'états méningés avec liquide céphalo-rachidien clair et amicrobien » (1910) ; les observations rapportées par Guillain et Ch. Richet fils sur des infections caractérisées par de l'« ictère et un syndrome méningée » (1910) ; de Caussade et Lorge, qui mentionnent des états méningés influencés favorablement par la ponction lombaire (1912), jusqu'à la reconnaissance certaine de la nature spirochétosique de certains ictères, marquée par la découverte du *Spirocheta ictero-hemorrhagiae* par les deux savants japonais Inada et Ido en novembre 1914, et connue en Europe en mars 1916, par le célèbre mémoire de ces deux auteurs dans le « Journal of experimental medicine ».

A côté de la spirochétose ictéro-hémorragique, rapidement furent groupés d'autres syndromes dont l'ictère était absent, mais où se retrouvaient la tendance hémorragique et les signes méningés, et dont le spirochète d'Inada et Ido était la cause.

D'où la mise en lumière de formes « anictériques » dues au *spirochaeta ictéro-hemorrhagiae*.

Ces faits, ne viennent que confirmer les précisions de certains auteurs que, ni l'ictère, ni les hémorragies, ni les recrudescences fébriles, n'étaient cliniquement les caractères spécifiques de l'infection spirochétienne (Chauffard).

Donc, la notion de spirochétose anictérique est chose récente, et prend place dans la nosographie, comme une modalité clinique distincte, le jour où les examens de laboratoire confirment sa nature.

Quand on parcourt les observations antérieures à la connaissance de la spirochétose anictérique, on est frappé par certains tableaux cliniques s'appliquant à la description actuelle de cette affection; la spirochétose anictérique n'est donc pas une maladie nouvelle.

Dès 1916, A. Goebel, puis Costa et Troisier, ont établi avec certitude que l'ictère ne constitue pas un symptôme obligatoire de la spirochétose.

D'autre part, les observations recueillies depuis, ont montré, comme pour la spirochétose ictérogène, une diversité remarquable des aspects cliniques. En effet, on reconnaît une forme méningée de la spirochétose anictérique, mise en lumière par Costa

et Troisier en 1916. Dans leurs premières observations, l'affection débute brusquement par des phénomènes infectieux : céphalée, frissons, vomissements, douleurs musculaires et fièvre ; il y a un subictère très discret et fugace. Les mêmes auteurs apportent, en 1917 et en 1918, des nouvelles observations plus démonstratives encore : l'ictère y faisait complètement défaut.

En 1917, Bloch et Hébert décrivent une forme myalgique de l'affection, où l'intensité des douleurs musculaires domine le tableau clinique.

Au cours de la même année, Sacquépée et Boidin rapportent une observation, où, à la méningite aiguë s'associe une azotémie aiguë. D'autres observations suivirent ; signalons celles de Apert et Broca (1922), de Debray et Ionesco (1926) et nombreuses autres.

En 1933, Merklen et Gounnelle, individualisent une forme rénale pure, en rapportant deux cas de néphrite azotémique aiguë de nature spirochétosique.

En somme, étant donné l'intérêt de la question, les travaux s'accumulent de toutes parts. Nous nous bornerons de citer ceux de Costa et Troisier, Garnier, Renaux, Reilly, L. Martin et A. Pettit, que nous verrons plus longuement au cours de notre étude, ainsi que ceux des autres auteurs.

L'étude des spirochétoses aiguës anictériques est donc en progrès considérable et nous essayons, dans ce travail entrepris sous les bienveillants auspices de notre Maître, M. le professeur agrégé R. Moreau, de démontrer l'existence de manifestations cliniques

dues au *spirochaeta ictéro-hémorragiae*, qui sembleraient localisées, soit à un seul viscère, soit à plusieurs à la fois.

Déjà, A. Pettit, distingua dans sa monographie classique, deux formes de la spirochétose anictérique : la forme méningée et la forme myalgique.

A l'heure actuelle, on sait que la spirochétose comporte deux grandes classes : ictérigène et anictérique, qui comportent à leur tour une série de formes cliniques qui peuvent revêtir les aspects les plus variables, et même susceptibles de ne rappeler que d'assez loin la description classique de cette maladie, entraînant des difficultés considérables de diagnostic ; ce que nous allons essayer de démontrer pour la spirochétose anictérique.

Dans le présent travail, nous exposerons une observation particulièrement curieuse, qui provient de notre Maître, M. le professeur agrégé R. Moreau, et suivie par nous pendant l'année 1933, que nous avons passée dans son Service, comme externe.

Il nous a paru intéressant, étant donné l'intérêt d'actualité qui s'attache à cette question, d'en joindre plusieurs autres et de passer en revue les diverses modalités cliniques de la spirochétose anictérique.

Donc, nous envisagerons successivement :

les différents aspects cliniques,

les signes communs, rapprochant ces formes à une même « famille », et les différentes recherches de laboratoire, qui signent leur nature spirochétosique,

enfin, nous donnerons un aperçu sur l'étiologie, la pathogénie, l'épidémiologie, le diagnostic différentiel et le traitement,

et, nous allons conclure, en montrant les déductions tirées de ce travail.

Nous tenons à remercier vivement notre Maître, M. le professeur agrégé R. Moreau, à qui nous devons l'inspiration de ce travail.

Ainsi que M. le docteur J. Sterne, chef de clinique à la Faculté, qui a bien voulu nous guider et nous aider de ses conseils précieux.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

OBS. I. (Marcel Bloch et Pierre Hébert, 1917).

Riv... (Léon), vingt ans, soldat au.... infanterie.

Antécédents : Fièvre typhoïde en 1913, bronchite aiguë en février 1916.

Début de la maladie. — Se trouvant au dépôt divisionnaire de son régiment, le 3 octobre 1916, ce soldat est pris de vives douleurs dans le cou et dans le dos, de fièvre, de courbature généralisée ; pas de vomissements, selles régulières.

Il est envoyé à l'hôpital avec le diagnostic de "méningite aiguë probable".

Nous l'examinons le 6 octobre au soir, et nous le trouvons couché en chien de fusil, gémissant et poussant des cris au moindre contact ; la recherche de la raideur de la nuque et du Kernig, extrêmement douloureuse, paraît positive. Le malade fuit la lumière et se plaint de douleurs dans les globes oculaires. La température est au 40° 2.

Nous pratiquons immédiatement une ponction lombaire qui nous donne les résultats suivants :

Liquide non hypertendu, eau de roche.

Albumine normale : 0,20.

Lymphocytose normale.

Le lendemain matin, le malade déclare avoir dormi et se sentir beaucoup mieux.

La température est à 40°, mais les douleurs diffuses ont beaucoup diminué ; les mouvements sont possibles ; les muscles de la nuque sont extrêmement douloureux, mais, avec des précautions, on arrive à se

rendre compte que la nuque est parfaitement souple. De même, si l'on arrive à éviter les douleurs très vives à la pression des muscles des membres inférieurs, on s'aperçoit qu'il n'y a pas de Kernig véritable.

Les os et les articulations sont parfaitement indemnes.

Les globes oculaires sont toujours douloureux, et nous sommes frappés par une rougeur intense des conjonctives et par les douleurs intolérables que provoque le moindre attouchement des yeux.

La langue est saburrale, rouge à la pointe ; rien à la gorge ; le ventre est souple et indolore ; pas de taches rosées ; la rate est imperceptible ; le foie petit ; le poulx à 114 bien frappé, le cœur un peu sourd ; une selle normale par lavement.

Les jours suivants, le malade s'améliore rapidement, bien que la température, après une ou deux oscillations, reste élevée et presque en plateau à 39°.

Le sommeil redevient normal, les douleurs musculaires tendent à se localiser, mais elles restent très vives spontanément et à la pression dans les masses para-vertébrales et surtout au niveau des mollets. Par contre, les os et en particulier les tibias sont tout à fait indolores.

Le 9 octobre, légère épistaxis.

Le 10 octobre, la rate devient perceptible sur la largeur d'une demi-paume de main.

La température reste en plateau à 39° au-dessus jusqu'au 16 octobre, pendant cette période, deux hémocultures en bile et en bouillon sont pratiquées ; elles sont négatives.

L'état général se relève peu à peu, mais le malade se plaint toujours de douleurs vives dans les mollets et d'une sensation de fatigue persistante.

Pas d'atrophies, réflexes tendineux et cutanés normaux.

Au quinzième jour de la maladie, les conjonctives sont encore rouges, les douleurs dans les jambes vives, la sensation de fatigue et d'asthénie persiste ; la température commence à descendre en lysis ; la rate redevient imperceptible.

Au dix-huitième jour de la maladie la température est normale et reste normale depuis ce moment.

L'état général est bon, mais les douleurs persistent spontanées et à la pression dans les mollets, gênant considérablement la marche plus d'un mois après le début de la maladie, sans qu'on trouve aucun signe anormal du côté du système nerveux.

Pendant toute la durée de la maladie, les urines sont restées normales et les téguments n'ont pas présenté trace d'ictère.

OBS. II (M. Bloch et Pierre Hébert, 1917).

Pen... (Jean), vingt-trois ans; soldat... d'infanterie.

Antécédents. — Néant. Sur le front depuis le début de la guerre. Début de la maladie. — Brusque, le 14 novembre 1916, par frissons, rachialgie intense, dyspnée, fièvre (température à 39°). Pas de vomissements, peu de céphalée.

Envoyé à l'hôpital comme "méningite aiguë possible", nous l'examinons le 17 au matin : il a, en effet, l'aspect d'un méningitique, couché sur le côté, les membres fléchis, fuyant la lumière, gémissant quand on essaie de le mobiliser. Il se plaint surtout de rachialgie. Le Kernig paraît net, la nuque est raide et très douloureuse. Température à 40°.

Ponction lombaire : liquide eau de roche, non hypertendu.

Albumine normale.

Lymphocytose normale.

Ensemencement négatif.

Le lendemain matin le malade se déclare très soulagé ; la température est à 39° ; nous apercevons que le symptôme dominant est une hyperesthésie musculaire généralisée : les douleurs sont intolérables à la pression au niveau des muscles de la nuque et des masses dorso-lombaires, au niveau des muscles fessiers, des muscles de la cuisse et des jambes ; de même, la pression est très douloureuse au niveau des membres supérieurs, des muscles intercostaux, abdominaux et même des petits muscles de la main et de la face. Le malade se plaint d'une gêne respiratoire qui nous paraît due à l'existence de douleurs diaphragmatiques.

Par contre, les os et les articulations sont absolument indolores à la pression. Le malade se plaint des douleurs au niveau des globes oculaires dont la pression est intolérable, et nous sommes frappés par la rougeur intense des conjonctives, au point que nous recherchons le coryza et les signes de la rougeole, qui n'existent pas.

La langue est saburrale, le poulx à 120, le cœur sourd ; la rate n'est pas perceptible. Il n'y a pas de taches rosées, le ventre est souple, les selles et les urines sont normales.

Le malade reste dans cet état d'hypéresthésie musculaire généralisée jusqu'au huitième jour de sa maladie. Pendant cette période, la température reste entre 38°2 et 39°2.

Le malade se plaint d'une extrême lassitude, de gêne respiratoire et de douleurs à la base des côtes associées aux douleurs cervico-dorso-lombaires.

L'hémoculture est négative.

Au septième jour, se produit une abondante épistaxis.

L'apyrexie se fait assez brusquement au huitième jour. En même temps, les douleurs diminuent d'intensité, bien que la pression des mollets soit toujours insupportable.

Les yeux sont très rouges.

Malgré l'apyrexie qui persiste, le malade reste extrêmement fatigué, ne dort pas, continue encore à accuser, au vingtième jour de la maladie, des douleurs dans les masses dorso-lombaires et dans les mollets. Pression art. : 14/7.

A ce moment légère récrudescence fébrile ; pour la première fois, et pendant quelques jours, la rate devient percutable. Néanmoins, le retour de l'état général, de l'appétit, du sommeil tranquille se fait à partir de ce moment, quoique les douleurs atténuées persistent au niveau des mollets. A aucun moment nous n'avons constaté des signes anormaux du côté du système nerveux central ou périphérique.

Jamais il n'y a eu de traces d'ictère tégumentaire ou urinaire.

Inoculations aux animaux.

1^o Le 19 novembre, pendant la période fébrile, nous injectons 8 centimètres cubes de sang dans le péritoine d'un cobaye. L'animal maigrit rapidement.

Le 23 novembre, il devient jaune. Le 24, l'ictère est intense ; il meurt le 25 novembre.

A l'autopsie : les téguments sont jaune foncé ; les régions inguinales et axillaires sont hémorragiques, ainsi qu'une partie des muscles abdominaux.

Les poumons sont farcis de foyers hémorragiques.

Le foie et les reins sont gros et congestionnés.

Sur les frottis de ces organes, nous constatons, après coloration au panchrome Laveran et à la lachine, des spirochètes trapus et peut onduleux.

2°. Le 25 novembre. Deux cobayes sont injectés sous la peau avec le produit de broyage du rein et du foie du cobaye précédent. L'animal injecté avec le broyage du foie maigrit et devient jaune le 3 décembre. Bientôt, l'ictère est intense et l'animal cachectique ; néanmoins, il guérit.

Le cobaye injecté avec le broyage du rein, meurt le 6 décembre en plein ictère ; à l'autopsie, aspect identique au premier ; spirochètes dans les frottis d'organes.

3° Le broyage du foie précédent, inoculé par MM. Garnier et Reilly à un nouveau cobaye le 6 décembre, le rend ictérique et le tue le 17 décembre. Mêmes constatations à l'autopsie.

Un nouveau passage au cobaye est effectué et envoyé à M. le Dr A. Pettit.

Réactions des immunisines. — M. le Dr Pettit a bien voulu effectuer la réaction des immusines avec le sérum du malade Pen... (Jean).

Elle s'est montré *positive*.

OBS. III. (Meersseman, Friess et Coumel, 1931).

Le malade dont nous rapportons l'histoire est un jeune homme de 21 ans, entré dans notre service, le 26 septembre 1930, avec le diagnostic de courbature fébrile.

On ne relève dans ses antécédents aucun fait digne d'être noté. Mentionnons qu'il a été vacciné contre les infections typhoïdes en 1928 et revacciné en 1929, à l'aide du vaccin TAB chauffé de l'Institut Pasteur.

L'affection actuelle a débuté assez brusquement le 23 septembre. Ce jour-là, dans l'après-midi, le malade se sent fatigué ; il se couche et présente un vomissement alimentaire ; sa température atteint à ce moment 38°. Le lendemain, apparaissent progressivement de la céphalée et des douleurs lombaires ; l'appétit est nul, la fièvre à 39°2. Le 25 septembre, le tableau se complète par l'installation d'une courbature extrêmement violente, avec céphalée, rachialgie intense, photophobie ; le malade déclare qu'il avait la sensation d'avoir été roué de coups ; la température se maintient à 39°.

Examiné à son arrivée à l'hôpital, dans l'après-midi du 26, le malade

continue à se plaindre de douleurs très vives occupant les masses musculaires, avec une prédilection nette pour les muscles des mollets, de la face postérieure des cuisses et de la région lombaire. La céphalée est toujours très accusée. Les vomissements ont disparu. Il n'y a ni constipation, ni diarrhée.

L'examen somatique est, à ce moment, très sensiblement négatif. A peine note-t-on une langue très légèrement saburrale; l'abdomen est souple, sans zones douloureuses; le foie et la rate ont leurs dimensions normales. Il n'y a pas d'éruption cutanée, pas de signes pulmonaires, pas d'angines. La colonne vertébrale est parfaitement souple, et on ne note aucun symptôme pouvant faire penser à un processus méningé. En définitive, on en est réduit, pour le moment, au diagnostic d'entrée, celui de courbature fébrile. Il est à noter, cependant, que l'examen des urines révèle, dès ce moment, l'existence d'une albuminurie discrète et que le malade a présenté, le jour de son arrivée et les jours suivants, quelques épistaxis.

Très rapidement d'ailleurs, la situation paraît s'améliorer : les myalgies diminuent, ainsi que la céphalée et, le 28, la température atteint 37°. Entre temps, l'examen des urines avait montré la persistance de l'albuminurie, l'absence de pigments et de sels biliaires, mais la présence d'urobiline en très fortes proportions. L'examen microscopique du culot de centrifugation révélait l'existence, dans le sédiment urinaire, de leucocytes polynucléaires non altérés et de quelques hématies.

A part ces troubles rénaux, les choses semblaient donc rentrées dans l'ordre, quand, à la contre-visite du 29, on trouve le malade avec une température à 39° et un syndrome méningé évident : raideur de la nuque, signe de Kernig, céphalée; il n'avait cependant pas vomi et n'était pas constipé. Nous remettons au lendemain la ponction lombaire; mais le 30, la température matinale est retombée à 37°9 et les signes méningés ont à peu près complètement disparu. Le 1^{er} octobre, l'apyrexie complète est de nouveau atteinte.

Vers le 11 octobre, la courbe thermique se relève de nouveau, et l'on assiste dès lors à un nouvel épisode fébrile, qui va se prolonger pendant une huitaine de jours, épisode d'ailleurs très atténué et au cours duquel la température ne dépassera pas 38°. Au point de vue symptomatique, le seul fait à noter durant cette période est l'apparition d'une algie cervico-brachiale gauche, assez douloureuse et tenace; cette algie a

évolué parallèlement à la température et a progressivement disparu lorsque celle-ci est revenue, définitivement cette fois, à la normale.

A partir de ce moment, abstraction faite d'un certain degré d'asthénie, la convalescence ne va guère être marquée que par la longue persistance des troubles d'origine rénale. L'albuminurie est toujours présente, il y a encore des éléments anormaux dans le sédiment urinaire, l'urée sanguine est à 0,46 ‰ ; l'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine donne un résultat franchement défectueux, puisque 30 % seulement du colorant sont éliminés 70 minutes après injection intra-veineuse. Ce n'est guère qu'en fin novembre que l'on assiste à la disparition de l'albuminurie et des éléments anormaux du sédiment ; l'urée sanguine est alors à 0,37 ‰, l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine à 65 %. Le malade sort, guéri, au début de décembre, ayant récupéré son poids antérieur.

En résumé, il s'agit d'un malade qui a présenté un syndrome d'allure infectieuse, fébrile, avec myalgies, épistaxis, syndrome méningé transitoire et signes longtemps persistants d'une atteinte rénale, d'ailleurs discrète. L'évolution a, de plus, été marquée par une rechute, au cours de laquelle on a noté une légère recrudescence thermique et une algie localisée. L'association, dans ce cas, de douleurs musculaires violentes, d'épistaxis et d'un syndrome méningé nous a paru digne d'être retenue pour la conduite du diagnostic, étant donné qu'il s'agit là d'un complexe symptomatique souvent réalisé dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Cependant, notre malade n'a jamais, à aucun moment de l'évolution morbide, présenté d'ictère, pas même le plus léger subictère conjonctival ; l'examen de ses urines, s'il montrait une urobilinurie abondante, n'a jamais révélé la présence de bilirubine ni de sels biliaires. Nous avons néanmoins dirigé nos recherches dans le sens de la spirochétose et nous exposons ci-après les résultats que nous avons obtenus :

1^o Le 8 octobre, soit approximativement au quinzième jour de la maladie, les urines du malade ont été recueillies aseptiquement à la sonde, et on y a recherché la présence de spirochètes, après centrifugation prolongée. Ni par l'imprégnation argentique, ni à l'ultramicroscopie, il n'a été possible d'en découvrir.

2^o Le même jour, les mêmes urines ont été inoculées sous la peau d'un cobaye. Dix jours plus tard, l'animal présentait un ictère nette-

ment visible au niveau des parties découvertes : museau, oreilles, face plantaire des pattes, muqueuse ano-génitale, les conjonctives étaient franchement jaunes. La mort est survenue au 12^e jour.

L'autopsie confirmait l'existence d'un ictère franc, bien apparent au niveau de la face profonde de la peau. Les viscères montraient une congestion intense et de nombreuses suffusions hémorragiques ; ces phénomènes étaient particulièrement marqués au niveau de la rate, qui était augmentée de volume, des capsules surrénales et, enfin, des poumons dont la surface montrait de larges placards hémorragiques alternant avec des zones pâles d'aspect sensiblement normal. Le foie était décoloré et extrêmement friable. La cavité péritonéale renfermait quelques centimètres cubes d'un liquide coloré en jaune.

L'examen à l'ultra-microscope du liquide péritonéal et du liquide provenant d'une émulsion de tissu hépatique dans l'eau physiologique a montré la présence de nombreux spirochètes, présentant les caractères morphologiques du spirochète Inada et Ido : spires très serrées, axe longitudinal légèrement sinueux, extrémités recourbées, mobilité peu marquée. Ces spirochètes ont été également retrouvés dans l'urine prélevée dans la vessie. Les coupes d'organes, en particulier foie, reins et surrénales traitées par argentation suivant la méthode de Manouélian, en montrent de très nombreux, parfaitement visibles. D'autres cobayes ont été inoculés, soit avec l'urine, soit avec le produit de broyage hépatique du premier. La plupart ont contracté la maladie expérimentale type et montré, à l'autopsie, des lésions identiques. Quelques femelles ont même présenté, de leur vivant, des hémorragies vulvaires discrètes. Dans la majorité des cas, les spirochètes étaient faciles à mettre en évidence, soit dans les liquides organiques ou dans les émulsions de tissu, soit dans les coupes. Un certain nombre de fois, cependant, nous n'avons pu déceler que de rares parasites, alors cependant que la virulence des humeurs ou des tissus demeurait aussi marquée. Enfin, deux de nos cobayes n'ont eu, vers le dixième jour, qu'un ictère des plus discrets, rapidement résolutif, et auquel ils ont survécu.

3^o Lors de la rechute, nous avons tenté de mettre le virus en évidence dans le sang du malade ; mais les cobayes inoculés n'ont présenté aucun signe morbide et ont survécu.

4^o Au trentième jour de la maladie, nous avons à nouveau inoculé les urines. Le résultat a été négatif.

5^o Nous avons enfin adressé du sérum de notre malade à M. le

professeur Pettit, à l'Institut Pasteur; le séro-diagnostic qu'il a bien voulu pratiquer a été positif.

OBS. IV. (Cochez et Fichet, 1933).

D. B..., mécanicien, âgé de 17 ans, entre dans notre service le 28 septembre 1932, avec le diagnostic de septicémie et réaction méningée. Il est tombé brusquement malade le 23 septembre, éprouvant une violente céphalée, une forte courbature lombaire et des douleurs dans les membres inférieurs. Le soir, la température monte à 41° avec agitation et délire. Le 28 septembre nous constatons à l'examen : une injection conjonctivo-ciliaire très marquée et bilatérale, avec sensation de cuisson dans les yeux et photophobie sans troubles pupillaires. Deux petites vésicules d'herpès séchées, sur la paupière supérieure gauche. Une réaction méningée nette se traduisant par de la raideur de la nuque et le signe de Kernig. La recherche de ces signes est très douloureuse. Le malade présente une hyperesthésie généralisée. La pression des masses musculaires des membres inférieurs est douloureuse. La raie méningitique est nette. Les réflexes tendineux sont vifs. Pas de Babinski. En dehors de ces signes, l'examen ne révèle rien de bien anormal. Le foie et la rate sont de dimensions normales. L'examen du poumon et du cœur est négatif. La tension artérielle est de : 131/2-6. Le pouls bat à 80, dissocié avec la température qui atteint 40°. Il n'y a pas eu d'épistaxis. Dans les urines peu abondantes, n'existe ni sucre, ni albumine, ni urobiline, ni pigments biliaires (R. Grimbert). Une hémoculture faite ce jour reste négative. La ponction lombaire donne issue à un liquide clair coulant goutte à goutte. La tension est de 16 couché (Claude).

A l'examen : 6 éléments par millimètre cube, lymphocytes et cellules endothéliales. Albumine : 0,30. Sucre : 0,85. Chlorures : 7,31. Pas de germes à l'examen direct. Les cultures sont restées stériles. On pratique une inoculation au cobaye.

Le 30 septembre, au huitième jour de la maladie, la température commence à descendre. Le pouls se ralentit à 50. Les urines, peu abondantes, ne contiennent pas d'albumine, pas d'urobiline, pas de pig-

ments, ni de sels biliaires. L'urée du sang est de 0,28. Les jours suivants, la température tombe au-dessous de 37°. Le pouls se ralentit à 48.

Le 6 octobre, quatorzième jour de la maladie, reprise de la température, en même temps que le malade se plaint d'un point très douloureux dans le flanc droit qui l'empêche de respirer à fond. On constate les points caractéristiques de la névralgie phrénique : point sternomastoidien, points sternaux, bouton diaphragmatique. Le foie ne déborde pas, ne semble pas douloureux ; on ne sent pas la vésicule.

L'auscultation ne révèle aucun signe anormal. Pas de subictère. Pas de pigments. Pas d'urobiline dans les urines. Pas de signes méningés. On trouve quelques rares spirochètes dans les urines. En somme, petite rechute fébrile qui dure six jours. La température ne dépasse pas 38°. Puis la température revient à la normale. La douleur disparaît. L'état général s'améliore progressivement ; le cœur reste pourtant accéléré à 84 pulsations pendant quelques jours sans altération du rythme, ni modification des bruits. A noter, au cours de la convalescence, la chute des cheveux et l'anémie !

L'examen du sang, le 13 octobre, donne : hémoglobine, 70 ; globules rouges, 3.080.010 ; globules blancs, 8.500 ; polynucléaires neutrophiles, 39 ; éosinophiles, 4 ; basophiles, 1, 44 % ; grands mono : 16 ; moyens monos, 28 ; lymphocytes 12 = 56 %. Le 28 octobre, le malade sort guéri, un mois après son entrée. L'inoculation au cobaye du culot de centrifugation des urines pratiquée le 5 octobre est restée négative. L'inoculation intra-péritonéale de 5 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien pratiquée le 28 septembre, a tué le cobaye au douzième jour avec ictère et épistaxis. L'autopsie a montré des lésions hémorragiques dans les différents viscères. La recherche des spirochètes sur les frottis et sur les coupes du foie a été positive.

Le séro diagnostic pratiqué à l'Institut Pasteur dans le laboratoire de M. A. Pettit par M^{lle} Erber, avec du sang recueilli le 9 octobre (dix-septième jour de la maladie), a été positif.

Ponction lombaire. — Liquide clair, eau de roche, légèrement hypertendu. La réaction cellulaire n'est pas très intense, à prédominance lymphocytaire. Il y a augmentation légère d'albumine avec tendance discrète à la dissociation albumino-cytologique. Le dosage du sucre montre une légère hyperglycorachie (0,85). Les chlorures sont normaux. L'examen direct ne nous a pas permis de déceler de spirochètes, mais

l'inoculation au cobaye a été positive au cinquième jour de la maladie.

OBS. V. (Pr Merklen et H. Gounnelle, 1933).

M. Fr..., boulanger de 20 ans, se baigne, le 31 juillet 1933, dans un canal. Le surlendemain, au lever, il se trouve mal en point avec des céphalées ; le soir il frissonne et se plaint de l'estomac. La nuit suivante, il vomit fréquemment et rejette de la bile ; au matin du 3 août, très asthénisé, il entre à l'hôpital.

De ses antécédents rien à retenir. C'est un solide garçon qui n'a jamais connu de maladie. La température est à 40°, le pouls à 100. Il apparaît très fatigué. Abattement ; les muscles des membres sont douloureux et difficiles à mouvoir. Douleurs dans la colonne vertébrale avec une certaine raideur de la nuque. Les conjonctives sont injectées. L'hypochondre droit est sensible à la pression, surtout au niveau du point vésiculaire. Leucocytose : 28.000. Tension artérielle : 110-75. Les urines, abondantes, contiennent de l'albumine en petite quantité, mais pas de sucre, ni d'urobilinogène. Il n'y a pas d'éléments anormaux dans le culot de centrifugation. La ponction lombaire retire un liquide clair, cytologiquement et bactériologiquement (examen direct) normal ; le glucose y est à 0,85, l'urée à 0,24, le chlore à 3,41. Bordet-Wassermann négatif. Le 4 août, la température se maintient entre 39°2 et 40°, sans que la situation se précise. L'examen radioscopique des champs pulmonaires, du cœur et de l'aorte reste négatif. Atténuation de la raideur des muscles vertébraux ; point vésiculaire moins sensible.

Le 5 août, disparition de ces derniers symptômes. Mais épistaxis ; la fièvre descend dans la journée de 39° à 38° ; l'asthénie persiste. Diurèse toujours élevée avec 0 gr. 50 d'albumine. Pas de cylindrurie ni de cellules dans le dépôt. Du 6 au 9 août, défervescence en lysis au-dessous de 37°. Les urines montent jusqu'à 3 litres.

Le 7 août, azotémie : 1, 24.

Le 8 août, l'azotémie amorce une descente à 1,17.

Réserve alcaline, 48 : chlore sérique, 3,32 ; globulaire, 1,98 ; total, 2,60 ; glycémie, 0,79.

Le 9 août, urée du sang, 0,79. Amélioration de l'état général.

Le 10 août, azotémie, 0,43 ; chlore sérique, 3,52 ; globulaire, 1,90 ;

total, 2,70. L'examen direct des urines ne révèle pas de germes. Seule subsiste toujours une albuminurie légère.

Le 12 août, le patient a faim et réclame avec véhémence de la nourriture ; urée, 0,36 ; chlore sérique, 3,56 ; globulaire, 1,84 ; total 2,70.

Le 16 août, mise en évidence d'une spirochéturie dont les éléments sont reconnus être les mêmes que ceux de la spirochétose ictérique (Institut d'Hygiène et de Bactériologie). L'inoculation au cobaye reste négative. Le séro-diagnostic, par contre, s'avère *très positif* (Inst. Pasteur). Pas d'accident notable jusqu'au 22 août. L'état demeure identique ; les urines, de 2 à 3 litres, ne contiennent plus à la fin de cette période que des traces d'albumine. Le 23 août, première rechute. Le patient accuse à nouveau des céphalées et de la courbature. Urée : 0,24. La température du soir est à 37°4. Elle oscille entre 37° et 38°4 les quatre jours suivants. Simultanément l'albuminurie s'élève. A ce moment séro-diagnostic de la spirochétose toujours *très fortement positif*.

Le 26 août, la fièvre commence à baisser. P. S. P : 62 0/0 à raison de 40 dans la première heure et de 22 dans la seconde.

Le 29 août, tout est rentré dans l'ordre et jusqu'au 13 septembre la température ne dépasse pas 37°. Le malade s'estime guéri et ce n'est qu'à grand-peine qu'il accepte son régime. L'albuminurie tend à disparaître. Des traces seules persistent et même, les 6 et 7 septembre, sa recherche demeure négative.

Le 9 septembre, azotémie : 0, 24.

Le 12 septembre, P. S. P. à 51% (soit 35 0/0 + 16 %).

Du 13 au 23 septembre, seconde rechute. Ascension légère de la température qui oscille entre 37°2 et 37°8.

Le 15 septembre, azotémie : 0, 24 ; constante d'Aubard : 0, 078.

A partir du 23 septembre, la température se fixe au-dessous de 37°. Le malade quitte le service le 28. Azotémie : 0,26. L'état général est parfait. Toutefois, les urines contiennent toujours des traces d'albumine ; l'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine indique une élimination de 40 %, soit 30 % + 10 %. Le patient a été soumis au régime lacté exclusif jusqu'au 20 août, puis lacto-végétarien du 20 au 24 août, remis au régime lacté au début de la deuxième poussée jusqu'au 6 septembre, et enfin à partir de cette date au régime lacto-végétarien hypochloruré.

Revu le 31 octobre, le malade est toujours albuminurique. Urée, 0,24 ; chlore sérique, 3,74 ; globulaire, 1,94 ; total, 2,77.

David.

OBS. VI (Pr. Merklen et H. Gounnelle, 1933).

Le 24 août 1933 entre à la Clinique Médicale A (à Strasbourg), le jeune Sp..., dix-neuf ans, fidèle habitué des bains du Rhin. La maladie a débuté deux jours auparavant par de la fièvre, une douleur dans l'hypochondre droit et un malaise général ; pas de vomissements.

A l'admission la température est à 40°, le pouls à 100. Asthénie entrecoupée de phases d'excitation au cours desquelles le malade gesticule avec violence. Signes d'infection aiguë grave. Photophobie marquée avec conjonctives fortement injectées.

Raideur de la nuque, pas de signe de Kernig. Les urines abondantes contiennent de l'albumine en quantité modérée, mais pas de sucre ni d'urobilinogène. Pas d'éléments anormaux dans le culot de centrifugation. Tension artérielle : 120-80 au Riva-Rocci. Leucocytes, 8.500. Le 25 août, la raideur de la nuque s'est accentuée. L'injection conjonctivale ne varie pas. La ponction lombaire retire un liquide céphalo-rachidien dont la tension et la cytologie s'avèrent normales. Température 39°4 les matin, 39°, 8 le soir. Bordet-Vassermann et séroagglutinations typhique et paratyphique négatifs.

Du 26 août au 1^{er} septembre, la température tombe en lysis jusqu'au-dessous de 37° et le pouls descend de 108 à 65. Simultanément s'atténuent, puis disparaissent la raideur de la nuque et les signes d'infection générale. La diurèse se maintient au-dessus de 1.500 grammes.

Le 26 août, ponction lombaire normale. L'inoculation au cobaye du liquide céphalo-rachidien reste sans effet.

Le 27 août, azotémie : 0,70.

Le 29 août, dépôt urinaire sans anomalie.

Le 31 août, azotémie : 0,36 ; chlore sérique, 3,60 ; globulaire, 2,05 ; total, 2,82.

L'hémoculture en boîte de Boez demeure stérile.

Le 1^{er} septembre, ni l'ultramicroscope ni la coloration de Fontana-Fribondeau ne mettent en évidence de spirochètes dans les urines. L'épreuve de la P. S. P indique un pourcentage de 28% dans la première heure et de 10% dans la seconde, soit un total de 38 %.

La convalescence s'établit par la suite sans incidents.

Le 10 septembre, séro-diagnostic de la spirochitose icterique positif (Institut Pasteur).

Le 14 septembre, le malade quitte le service, guéri.

Azotémie, 0,35. L'albuminurie a disparu. La phénolphtaléine s'élimine à raison de 69 %, soit 36 + 33.

Le 30 octobre, cette élimination est de 89 %.

Le 16 novembre, urines sans albumine ni dépôt.

Azotémie, 0,26 ; chlore sérique, 3,78 ; globulaire, 2 ; total, 2,80.

OBS. VII (personnelle, 1933).

L... (René), marchand de poisson, âgé de 29 ans.

Entre le 4 octobre 1933, à l'hospice de Bicêtre, envoyé par son médecin, qui le soignait depuis 5-6 jours, en raison d'une fièvre élevée, s'accompagnant de courbatures et de céphalée.

L'affection avait débuté assez brusquement le 28 septembre. Ce jour-là, le malade se plaignait d'une céphalée d'intensité moyenne, ne l'obligeant pas à s'aliter.

Le 29 septembre, il était à son travail, lorsque brusquement, vers 11 heures du matin, il fut pris d'une céphalée atroce, de frissons, de vomissements, qui obligèrent à le transporter chez lui. Durant toute l'après-midi, les vomissements se répétèrent toutes les dix ou vingt minutes. Un médecin appelé constate une température de 40°.

Pendant les quatre jours qui suivirent, malgré la médication instituée, le malade éprouve les mêmes symptômes ; en plus, il est très fatigué et présente des nausées continuelles. Des myalgies apparaissent au niveau des muscles des membres inférieurs. Pas d'ictère.

Le 4 octobre, lors de l'entrée à l'hôpital, le malade ne vomit plus, la température est à 39° 4, le pouls accéléré ; la céphalée persiste, ainsi que la fatigue. Il est très constipé. Les myalgies, au niveau des masses musculaires des jambes, surtout aux mollets, se sont atténuées. Le faciès du malade est caractéristique : les joues sont colorées, il existe de l'herpès aux commissures labiales et une injection très nette des conjonctives.

A l'examen on trouve une langue humide, un abdomen souple et non douloureux, il n'y a pas de taches rosées. La rate est percevable ; le foie, difficile à palper en raison de l'adiposité du sujet, paraît augmenté de volume. Il n'y a pas trace de subictère.

Il n'y a pas de toux et l'auscultation des poumons ne révèle rien de

particulier, sauf quelques petits râles à la base droite, d'ailleurs insignifiants. Le cœur est régulier, un peu accéléré : pas de souffle pathologique.

Les urines sont foncées, normales, ne contiennent pas d'albumine. Tension artérielle : 9-5 au Vaquez.

La réaction méningée, assez discrète, se traduit néanmoins par une légère raideur de la nuque et signe de Kernig. Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux. Pas de Babinski, pas d'Argyll.

Devant un tel tableau nous pensons à une méningite aiguë, mais la ponction lombaire ramène un liquide clair, hypertendu, contenant 12 éléments par millimètre cube ; albumine : 0,24 ; Wassermann négatif. Cette première ponction lombaire entraîne une chute thermique, améliore notablement la céphalée, ainsi que le syndrome méningé, de même d'ailleurs que les ponctions suivantes qui seront répétées aussi bien dans un but thérapeutique que d'investigation clinique.

Les urines contiennent quelques hématies, quelques leucocytes, d'assez nombreux cylindres granuleux, quelques cellules rénales ; pas de germes à l'examen direct. L'urée sanguine est de 2 grammes.

Ces faits, associés à l'herpès, aux myalgies, à l'injection conjonctivale soulèvent l'hypothèse d'une spirochétose, que semble confirmer l'interrogatoire et l'évolution.

L'interrogatoire révèle en effet que le malade, marchand de poisson, a fait nettoyer récemment sa resserre à poisson où pullulaient des rats (on y a même trouvé de nombreux rats crevés). Donc, il ressort la notion de contact direct avec des rats.

L'évolution de l'affection est extrêmement curieuse. Les jours suivants, les yeux restent toujours injectés, les myalgies gardent la même intensité. La céphalée, l'herpès persistent. La température est oscillante ; après s'être abaissée, le 5 octobre, à 37°5, chute qui s'accompagne d'une amélioration de la céphalée (après la ponction lombaire), elle remonte par oscillations et atteint, le 8 octobre, 38°7 le matin et 39°4 le soir.

Du 8 au 10 octobre, la température persiste aux environs de 39°4 et s'accompagne d'une recrudescence de la céphalée, des myalgies et de l'injection conjonctivale.

Le 11 et le 12 octobre, la température s'abaisse aux environs de 37°5 ; l'urée sanguine est de 0 gr. 30.

Le 14 octobre, la température remonte aux environs de 40°4 et y

persiste pendant trois jours ; on note également une recrudescence des myalgies et de la céphalée, mais sans signe de Kernig, ni raideur de lanuque. Une ponction lombaire pratiquée à ce moment (15 oct.), améliore nettement la céphalée et les myalgies ; le liquide est clair et contient 5 éléments (polys) par millimètre cube ; albumine : 0 gr. 10. On constate pour la première fois la présence d'albumine dans les urines.

Le 18 octobre, la température est redevenue normale ; elle le demeure durant 5 jours. Les symptômes fonctionnels ont disparu.

Le malade, se croyant guéri, sort sur sa demande avec une fièvre à 37°2.

Cinq jours après, c'est-à-dire le 28 octobre, le malade revient consulter pour des myalgies aux niveau des jambes, légère céphalée surtout le matin et des vomissements. Pas de constipation. Il reste subfébrile entre 37° et 38°. L'amaigrissement est très marqué (18 kgr. depuis le début de la maladie). Il est apparu une alopecie diffuse. A l'examen, ni raideur de la nuque, ni Kernig. Pas de paralysie de la musculature interne de l'œil. Cœur rapide : 120. Tension artérielle : 12 / 1 / 2-10 (V.L.). Foie gros, débordant de trois travers de doigt le rebord costal. Albuminurie persistante.

Le 31 octobre, le malade est à nouveau hospitalisé. La température oscille autour de 38°7. L'albuminurie est intense.

L'examen ne révèle rien d'anormal. Les jours suivants la température oscille entre 38° et 39°. Une ponction lombaire pratiquée le 2 novembre ramène un liquide toujours clair, sans aucune réaction cytologique ; albumine : 0 gr.30. Recherches bactériologiques négatives.

L'urée sanguine : 0 gr. 40 ; les urines contiennent : albumine, 0 gr.22, quelques cellules.

En somme : rechute fébrile sans aucun signe clinique.

Les jours suivants, la température descend en lysis et le malade quitte le service le 9 novembre, subfébrile, albuminurique, avec une alopecie persistante et une asthénie marquée.

A) *Le séro-diagnostic* fait par M^{lle} Erber, le 21 octobre, est nettement positif pour le spirochète ictéro-hémorragique (Institut Pasteur).

B) *Inoculations aux cobayes :*

1° Inoculations de sang et de liquide céphalo-rachidien (au 16^e jour) : résultats négatifs.

2° Inoculation du culot de centrifugation urinaire :

- a) au 8^e jour : résultat négatif.
- b) au 12^e jour : hyperesthésie, injection notable des conjonctives, pas d'ictère, guérison spontanée.
- c) au 16^e jour : résultat négatif.

OBS. VIII (A. Lemierre et E. Laplane, 1933).

M. A..., Emile, 36 ans, employé à la Compagnie du Gaz, ressent le 5 septembre 1933, à son réveil, de vives courbatures généralisées et se trouve mal à l'aise. Il se rend néanmoins à son travail. Mais, vers la fin de l'après-midi, il est pris de frissons et d'un mal de tête intense. Il rentre chez lui et se met immédiatement au lit. Sa température, à ce moment, est à 39°6. La nuit suivante est sans sommeil et le malade a un vomissement.

Les jours suivants, la fièvre persiste, oscillant entre 38° et 39° dans la matinée, pour monter le soir entre 39° et 40°. La céphalalgie est permanente et assez vive. Il existe des douleurs lombaires et des douleurs dans les muscles des cuisses et des mollets.

L'inappétence est absolue, la fatigue est extrême ; le malade ne souffre pas de la gorge ; il ne tousse ni ne crache. Le médecin qui le suit ne constate ni angine, ni symptômes bronchiques ou pulmonaires. Cependant une éruption d'herpès apparaît aux lèvres. La constipation très accentuée les trois premiers jours, est remplacée par une légère diarrhée.

Le 10 septembre, la température, qui la veille au soir avait atteint 40°, tombe le matin à 37°5, pour remonter le soir à 38°5.

Le 11 septembre, elle se maintient pendant toute la journée à 38°5. Malgré cette diminution de la fièvre, le sujet demeure en proie à une sensation d'extrême lassitude ; il continue à souffrir de courbatures, de rachialgie, de douleurs dans les muscles des membres inférieurs.

Le 12 septembre, dans la matinée, il entre à l'hôpital Claude-Bernard.

C'est un homme d'apparence robuste, d'aspect un peu amaigri. Les téguments ont une coloration jaunâtre, bistrée, il n'y a pas cependant de subictère des conjonctives, et il est très vraisemblable, comme le malade l'affirme, qu'il s'agit là d'une pigmentation d'origine solaire, apparue pendant le très récent séjour à la campagne. Le médecin qui

a suivi cet homme depuis le début des accidents, affirme qu'il n'y a eu à aucun moment d'ictère conjonctival. La température est à 37°8, le pouls à 96, la tension artérielle à 12-8.

L'examen des poumons, du foie, de la rate, du système nerveux est négatif. Les urines présentent une coloration orangée ; elles contiennent une forte proportion d'urobiline, mais ni albumine, ni glucose, ni pigments, ni sels biliaires.

Le malade se plaint encore d'une légère céphalalgie et d'une grande fatigue. Ses courbatures et ses myalgies se sont atténuées, mais persistent encore. Les muscles des mollets sont un peu douloureux à la pression.

Le dosage de l'urée sanguine donne 0 gr.80. Dans la soirée, la température étant à 38°, on pratique une hémoculture qui restera négative.

L'examen hématologique donne les résultats suivants :

gl. rouges	4.400.000
poly-neutro	75 p. 100
poly-éosino	0
Gl. blancs	8.000
grands et moyens mono	18 p. 100
lymphocytes	7 p. 100

Dans les antécédents du malade, on note seulement quelques troubles dyspeptiques pendant 2 mois, en 1928, et en 1932 une fracture du radius avec plaies ayant nécessité une injection de sérum antitétanique. Sur les circonstances qui ont précédé l'apparition de la maladie actuelle, le malade fournit un renseignement important : du 20 au 30 août, étant en vacances près de Chevreuse, il a pris assidûment des bains dans une petite rivière, l'Yvette, à un endroit particulièrement boueux et infesté de rats.

Le 13 septembre, la température du matin est à 38°, celle du soir à 37°5. Le malade se sent beaucoup mieux, quoique encore très fatigué. Il a émis en 24 heures 1 litre et demi d'une urine encore foncée et renfermant encore de l'urobiline, mais sans pigments ni sels biliaires.

Le 14 septembre, la température tombe définitivement à 37°. Le malade se sent bien et manifeste de l'appétit. Il a émis 2 litres d'urine de coloration normale, ne renfermant plus d'urobiline. Les jours suivants, la convalescence se poursuit sans incidents. Le malade est réalimenté progressivement. Le volume des urines oscille entre 1 litre

et demi et 2 litres et demi par 24 heures. Le 16 septembre, le malade commence à se lever et il sort de l'hôpital le 25 septembre.

Le dosage de l'urée sanguine donne 0 gr. 68 le 16 septembre et 0 gr. 35 le 21 septembre.

Le 13 septembre et le 25 septembre, le séro-diagnostic avec les bacilles typhiques et paratyphiques est négatif.

Le 14 septembre, 10^e jour de la maladie, et le 17 septembre, 13^e jour de la maladie, le culot de centrifugation des urines est inoculé à deux cobayes, qui ne manifestent aucun trouble par la suite. Le 25 septembre, 21^e jour de la maladie, du sang est prélevé et envoyé à l'Institut Pasteur pour pratiquer le séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique : ce séro-diagnostic est positif.

Le malade, à sa sortie, se sent encore très fatigué ; au cours de l'infection pourtant d'ailleurs assez bénigne qu'il a présentée, son poids a diminué de six kilogrammes. Ce n'est qu'au bout de deux mois de repos qu'il est capable de reprendre son travail.

OBS. IX (P. Halbron et H. Pierre Klotz, 1934-1935).

Mlle C..., âgée de vingt et un ans, fille de salle, entre à l'Hôtel-Dieu le 2 décembre 1934. Un mot de son médecin demande une admission d'urgence pour vomissements, herpès et raideur de la nuque. L'affection a débuté le 28 novembre brusquement, vers 8 heures du matin, par une céphalée très vive frontale, continue, avec paroxysmes et s'accompagnant de vomissements alimentaires et bilieux. La malade est obligée de s'aliter. La température est à 39°. Le lendemain et le surlendemain la céphalée persiste et s'accroît, et les vomissements cessent. Il apparaît des rachialgies avec douleurs lombaires en ceinture et des myalgies très marquées au niveau des muscles des membres inférieurs.

Le 2 décembre, lors de l'entrée à l'hôpital, la céphalée est encore le signe qui domine, elle est atroce, continue, les rachialgies et les myalgies se sont atténuées. Le faciès de la malade est caractéristique : les joues sont colorées, il existe de l'herpès aux commissures labiales et une injection très nette des conjonctives rouges et larmoyantes. Le syndrome méningé, assez discret, se traduit néanmoins par une légère raideur de la nuque avec signe de Kernig. Il existe de la photophobie, une raie méningitique durable. Les réflexes sont normaux. Dans les

antécédents de la malade on note une rougeole, une scarlatine, un ictere. Son père est bien portant, sa mère est morte.

Devant un tel tableau l'on pense à une méningite cérébro-spinale, mais la ponction lombaire ramène un liquide clair. Ce fait associé à l'héripès, aux myalgies, à la rougeur des conjonctives, soulève la possibilité d'une spirochétose méningée ce qui semble confirmer l'interrogatoire et l'évolution.

L'interrogatoire révèle que la malade, fille de salle, est occupée le plus souvent, soit à faire la vaisselle, les mains dans l'eau, soit à éplucher des légumes dans une cave où il y a de nombreux rats.

L'évolution de l'affection est très caractéristique. Du 2 au 4 décembre, la température persiste aux environs de 38°5.

Du 6 au 13 décembre l'apyrexie est complète. Tous les symptômes ont rétrogradé sous l'effet de la ponction lombaire qui seule put soulager la céphalée.

Le 13 décembre, la température remonte à 38° et y reste pendant neuf jours. Cette rechute n'est pas seulement fébrile mais méningée, caractérisée par la réapparition de céphalée frontale avec vomissements, mais sans signe de Kernig, ni raideur de la nuque. Réapparition légère de l'injection conjonctivale.

Le 23 décembre, la température est redevenue normale. Il est apparu une alopécie en clairières et une légère anémie.

L'apyrexie semble définitive.

Le 7 janvier, c'est-à-dire trentes neuf jours après le début de la maladie, la malade est prise de vomissements, survenant à tout essai d'alimentation et s'accompagnant d'une douleur vive à la base droite.

Douleur et vomissements persistent les jours suivants. La céphalée est discrète. Il existe des points de névralgie phrénique droite. Ni signe de Kernig, ni raideur de la nuque. Légère photophobie et injection discrète des conjonctives qui a persisté depuis le début de la maladie.

La température est normale. La ponction lombaire diminue momentanément les vomissements qui reprennent le 11. Le 12, la malade fait une crise de tétanie jugulée par l'injection intraveineuse de 1 gramme de chlorure de calcium. Le 13 et le 14, il existe une petite réaction fébrile à 38°.

Le 15 janvier, apyrexie, disparition des vomissements, état général, satisfaisant.

La malade sort de l'hôpital le 23 janvier.

L'alopecie persiste. A aucun moment la malade ne présente de subictère, d'albuminurie, ni d'hémorragies.

Examens de laboratoire.

Ponctions lombaires :

1° Le 3 décembre : liquide clair, 298 lymphocytes, quelques hématies, glucose 1 gr. 0/0 ; albumine, 0 gr. 48 ; Bordet-Wassermann négatif.

2° Le 13 décembre : liquide xanthochromique, 25 lymphocytes, 142 hématies ; albumine, 0 gr. 40 ; sucre, 1 gr. 30 ; chlorures, 7 gr. 20.

3° Le 10 janvier : liquide clair ; 2 lymphocytes ; albumine, 0 gr. 35 ; sucre, 0 gr. 60 ; chlorures, 7 gr. 50.

Inoculations aux cobayes.

1° Inoculation du liquide céphalo-rachidien. le 3 décembre, à deux cobayes : résultat négatif.

2° Inoculation des urines le 13 décembre à deux cobayes : résultat négatif.

3° Inoculation du liquide céphalo-rachidien à deux cobayes, le 10 janvier : résultat négatif.

Examen du sang.

Bordet-Wassermann négatif.

Dosage d'urée :

le 5 décembre.....	0 gr. 45
le 7 décembre.....	0 gr. 35
le 18 décembre.....	0 gr. 20
le 10 janvier.....	0 gr. 25

Numération sanguine, le 24 décembre :

Hématies	3.800.000
Leucocytes.....	8.500
Polynucléaires neutrophiles.....	55
Éosinophiles!.....	1
Grands mononucléaires	4
Moyens mononucléaires	34
Lymphocytes	6
Hémoglobine.....	90 p. 100

Séro-diagnostic le 12 décembre : très fortement positif pour le spirochète ictéro-hémorragique (D^r Lévy-Bruhl).

Le 10 janvier, le séro-diagnostic est encore positif au 1/100.000 (D^r Lévy-Bruhl).

Examens d'urines, les 3, 9, 14, 25 décembre : ni sucre, ni albumine ni pigments, ni sels biliaires, pas d'urobiline.

CHAPITRE III

ÉTUDE DES FORMES CLINIQUES

En clinique humaine, la spirochétose comporte à l'heure actuelle deux grandes classes : la spirochétose ictérigène et la *spirochétose anictérique*, suivant que la jaunisse fait partie du tableau clinique, ou en est absente.

D'autre part, la spirochétose anictérique est susceptible de revêtir plusieurs aspects cliniques, suivant que prédomine tel ou tel groupe de symptômes qui, habituellement dans la spirochétose ictérigène, se montrent en même temps que la jaunisse, ou, suivant que l'ensemble des symptômes autres que la jaunisse, existe nettement, mais en général sensiblement atténués.

Ces faits vérifient les prévisions « sur les dissociations des diverses formes cliniques que peut revêtir la maladie spirochétosique » (Chauffard, Académie de Médecine 1946).

Nous avons suivi dans le Service de notre Maître, M. le docteur R. Moreau, un malade atteint de

spirochétose anictérique, qui présentait une *association des syndromes méningé, myalgique et rénal, avec des rechutes multiples*. Aussi ne l'étudierons-nous pas avant les formes pures, dont il présente en quelque sorte la synthèse, réalisant une forme extrêmement rare.

I. *Forme méningée pure*. — Dans les observations IV et IX la spirochétose anictérique revêt la forme méningée « pure ». Cette forme authentiquement pure, sans autre atteinte viscérale, paraît assez rare, tandis que les formes méningo-subictériques, ou les formes, s'accompagnant d'albuminurie ou d'urobilinurie traduisant une légère atteinte hépatorenale, sont relativement fréquentes. Quant aux formes, à double rechute, elles sont plus rares encore.

Ce syndrome, mis en lumière par Costa et Troisier, est caractérisé par une triade symptomatique :

- 1^o un syndrome méningé,
- 2^o une efflorescence d'herpès labial ou palpébral,
- 3^o une injection conjonctivale.

Il débute d'ordinaire brusquement et les premiers signes en date sont habituellement la céphalée, accompagnée ou non de rachialgie ou de courbature, les frissons, les vomissements et la fièvre qui est élevée.

Très vite la période d'état est constituée.

La céphalée persiste, s'accroît, devient généra-

lement continue, atroce, paroxystique ; elle est diffuse, ou à prédominance frontale ou occipitale, s'accompagne parfois de vertiges, de bourdonnements d'oreille, de diminution de l'ouïe. Très rarement elle est légère. Parallèlement à la céphalée, la rachialgie augmente d'intensité, d'où le terme de « courbatures fébriles », employé naguère.

Les vomissements, alimentaires ou bilieux, revêtent souvent le type cérébral « en fusée », sans efforts ; dans d'autres cas ils se produisent à la suite d'efforts pénibles. Ils complètent, avec la céphalée et la rachialgie, la triade fonctionnelle de cette affection.

La réaction méningée se traduit essentiellement par une *raideur de la nuque* et *signe de Kernig*. Accessoirement, l'attitude en chien de fusil du malade, le signe de Brudzinski, le signe de Guillain, l'hypéresthésie cutanée, les troubles vaso-moteurs, tous signes d'un tableau méningitique ordinaire.

L'examen neurologique, ne relève généralement rien d'anormal ; des modifications des réflexes tendineux (parfois vifs ou atténués : Costa et Troisier) et cutanés et des phénomènes paralytiques sont rarement rencontrés.

La ponction lombaire ramène un liquide limpide, eau de roche, hypertendu. La réaction cytologique constante est en général très accentuée (polynucléose prédominante évoluant vers la lymphocytose, ou, lymphocytose d'emblée, 100-400 éléments par millimètre cube). Dans d'autres cas, elle est discrète

(dans l'observation de Cochez et Fichet on note seulement 6 éléments par millimètre cube). L'analyse décèle une hyperalbuminose discrète (0 gr. 30-0 gr. 60 : dissociation albumino-cystologique, le plus souvent) et une glycorachie parfois élevée (Costa et Troisier 0 gr. 75, Apert et Broca 0gr. 80), dans d'autres cas, normale (oscillant autour de 0 gr. 50 à 0 gr. 60), très rarement très élevée (Halbron et Klotz : 1 gr. 30).

Et il faut remarquer, que, jusqu'à présent, on n'est pas parvenu à trouver le spirochète à l'examen direct du liquide céphalo-rachidien et l'inoculation même de ce liquide est moins souvent positive que dans la spirochétose ictérique vraie.

En dehors de ces signes, le tableau symptomatique se complète par un cortège de manifestations telles que :

L'injection des conjonctives, constitue le signe le plus constant, et peut être considéré comme appartenant en propre à l'infection spirochétosique. Elle apparaît précocement, dès les premiers jours de maladie, et s'accompagne de photophobie. En outre, notons la fréquence de la douleur à la pression des globes oculaires et la possibilité de modifications pupillaires.

L'herpès, signe inconstant, mais de très grosse valeur diagnostique. Son apparition est le plus souvent précoce ; à siège habituel péri-buccal, lèvre supérieure et inférieure, commissure labiale. Dans certains cas l'herpès est nasal, et très rarement palpébral.

Les myalgies font rarement défaut, localisées surtout au niveau des membres inférieurs, avec une prédilection toute particulière pour les mollets. Dans certains cas, leur intensité est telle qu'on pourrait plutôt parler d'une association méningo-myalgique de la maladie.

La constipation et, surtout, la diarrhée.

La température, d'emblée assez élevée entre 38°5 et 40°, monte progressivement pour atteindre son maximum le 3^e jour (39°8-41°) ; sa durée est en rapport avec l'intensité de la maladie et sa « dissociation avec le pouls se voit dans près de la moitié des cas de spirochétose méningée, probablement en rapport avec la réaction méningée » (Troisier et Boquien).

L'hypotension artérielle.

Les hémorragies, se manifestent assez souvent par des épistaxis, modérés, survenant surtout au début.

Les troubles psychiques, la prostration, l'hébétude, ne se rencontrent que dans les formes graves (forme psycho-méningée), tandis que l'*asthénie* et la *dépression* font rarement défaut.

Enfin, signalons que la formule sanguine est assez souvent modifiée, se traduisant par une légère anémie et une *leucocytose modérée*.

La guérison survient au bout de sept à dix jours.

La rechute fébrile a été constatée dans 70 % des cas, accompagnée le plus souvent d'une reprise de signes méningés (Troisier et Boquien).

Elle survient du 14^e au 23^e jour de la maladie, d'une façon cyclique et dure de 8 à 9 jours.

A cette forme que nous considérons authentiquement « pure » il faut rapprocher plusieurs autres aspects de spirochétose anictérique, à savoir :

1^o la forme à rechutes multiples décrite par Debray,

2^o la forme méningo-subictérique,

3^o la forme psycho-méningée,

4^o quant à la forme méningo-rénale, rapprochée par Troisier et Boquien de la forme méningée pure, individualise plutôt un aspect particulier de spirochétose anictérique, où la note méningée et la note rénale sont associées à un même degré d'intensité. Nous nous réservons donc de la voir plus loin, après les formes dont elle réalise l'association.

1^o *Forme à rechutes multiples.* — Déjà Costa et Troisier avaient reconnu l'existence d'une « véritable méningite à rechute », mais des précisions sont apportées par Debray et Jonesco en 1926.

Dans leur observation, il s'agit d'une malade âgée de 28 ans, qui est prise brusquement d'une céphalée violente avec une température à 40°. Les jours suivants, persistance de ces symptômes, et, en plus, quelques vomissements.

A l'examen, on note l'existence d'un syndrôme méningé accompagné d'un syndrome infectieux, tous deux très marqués.

Huit jours après le début de la maladie, la température tombe à 37° 5.

Au bout de quatre jours, reprise de la température (40°), mais le syndrome méningé moins intense que celui du début.

Trois jours après, la température redescend en lysis, et atteint la normale quatre jours après.

Trois jours après, nouvelle poussée thermique, plus faible que les précédentes et syndrome méningé très léger.

Enfin, environ 15 jours après, nouvelle poussée thermique, mais très faible (38°).

Dix jours après, guérison.

Le séro-diagnostic a été positif.

Donc, dans cette forme, la symptomatologie se rapproche de celle précédemment étudiée. Le point intéressant, est marqué par une évolution progressivement dégradée des rechutes, et permet « de rapprocher la spirochétose ictéro-hémorragique d'une autre spirochétose, la fièvre récurrente, où les rechutes multiples sont un signe fréquent de la maladie » (Troisier et Boquien).

Quant à l'origine de ces rechutes, les hypothèses sont différentes suivant les auteurs : la cholangémie (Garnier et Reilly), le rôle hypothermisant de l'azotémie (Et. Bernard), un phénomène d'ordre général, une sorte d'allergie spirochétosique, une nouvelle spirochétémie (Fiessinger et Troisier), ont été successivement envisagées. Mais, toutes ces hypothèses sont incapables d'élucider définitivement la ques-

tion ; nous les reverrons au chapitre « pathogénie ».

Dans un second ordre de faits, on sait actuellement que la ponction lombaire montre dans certains cas, lors de la rechute clinique, une rechute anatomique. Mais, d'autre part, la constatation, dans notre troisième observation (Observation III, Halbron et Klotz) d'un liquide céphalo-rachidien normal ou subnormal lors de la deuxième rechute, ne pose-t-elle pas la question de la nature méningée ou non de cette rechute tardive ? Aussi, cette deuxième rechute semble-t-elle aux auteurs beaucoup plus radiculaire ou névritique que pie-mérienne proprement dite. D'ailleurs, à l'appui de cette hypothèse, nous n'avons qu'à signaler les observations :

— de Costa et Troisier, où le tableau de la deuxième rechute est celui d'une névralgie phrénique,

— de Debray et Ionesco, où il se serait agit « d'un syndrome méningé à peine marqué »,

— de Meersseman, Friess et Coumel, où on voit une algie brachiale gauche avec légère réaction fébrile à 38°,

— de Cochez et Fichet, où la rechute s'accompagne surtout du syndrome douloureux de la névralgie phrénique.

En conclusion, cette forme est intéressante à étudier, par les nombreux problèmes qu'elle suscite.

2) *La forme méningo-subictérique*, de Troisier et Boquien, se caractérise, indépendamment du syn-

drome méningé, par une teinte jaune des conjonctives qui peut même déborder sur les téguments, sous forme d'un très léger subictère, apparaissant du 4^e au 10^e jour de la maladie. Ce subictère, dû à une *urobilinurie importante* (Troisier et Boquien) est toujours de courte durée. Parfois, à une légère augmentation de volume du foie qui devient sensible à la pression (Costa et Troisier, Papie et Bounhoure), s'associe un point phrénique droit de Costa et Troisier. Dans d'autres cas, on décele dans les urines la présence de pigments et sels biliaires. Une atteinte rénale transitoire et des épistaxis sont fréquents. Mais un fait particulier est à souligner : *la rareté de l'injection des conjonctives dans ces formes.*

L'intérêt de cette forme réside dans le fait, qu'elle constitue « le trait d'union naturel avec la spirochétose ictéro-hémorragique : on trouve entre la forme méningée pure, la forme méningo-subictérique et la forme ictérique ou hépato-méningée, tous les termes de transition » (Troisier et Boquien).

3) Enfin, pour terminer, signalons l'existence d'une forme *psycho-méningée* de spirochétose, qui tire sa dénomination de l'intensité des troubles psychiques : agitation, délire, confusion mentale (Martin et Pettit, Favre et Mathieu, Sacquépée et Boidin).

Il faut savoir aussi que le syndrome méningé peut, au cours des spirochètoses anictériques, ne se

montrer que passagèrement, et risquer ainsi de passer inaperçu.

En résumé, le diagnostic clinique de la spirochètose méningée se base sur le *syndrome méningé*, l'*herpès*, l'*injection conjonctivale* survenant dans des conditions étiologiques spéciales. Il faut alors penser à la rechercher, et la preuve de l'origine spirochètose de ces réactions méningées, est fournie par les recherches de laboratoire, inoculation au cobaye et séro-diagnostic.

II. *Forme myalgique pure*. — Les observations I et II, nous font connaître un autre aspect, que peut revêtir la spirochètose anictérique et nous permettent d'en tracer les caractères généraux.

En effet, les myalgies, par leur intensité, leur généralisation à la plupart des muscles et leur durée ont justifié la création d'une véritable « *forme myalgique pure* » ou « *syndrome myalgique fébrile pseudo-méningé* ». Si les myalgies peuvent faire partie du tableau de certaines formes de l'infection spirochètose, il est néanmoins vrai, que, dans d'autres cas, elles peuvent frapper par la « précocité, la fréquence, l'intensité, notamment aux mollets », (Louis Martin et A. Pettit) et prendre le pas sur tous les autres symptômes.

La forme myalgique pure se révèle en général, soudainement, sans prodromes ; le malade se présente comme atteint d'une infection aiguë avec une température élevée (39°-40°). La caractéristique

de cette forme est constituée par des myalgies plus ou moins généralisées, souvent atroces, qui terrassent littéralement les malades, avec prédilection nette pour les muscles des mollets, de la nuque et des gouttières vertébrales (rachialgies) ; les os et les articulations restent indolores. Il n'y a pas de modifications des réflexes, pas de trouble de la force musculaire ni d'atrophie musculaire. Pas de signes méningés.

La rougeur des conjonctives est intense et persistante et constituée avec les myalgies « les seuls signes un peu spéciaux qui se trouvent relevés dans les observations » (Chauffard). Dans un cas, relaté par Garnier, la rougeur des conjonctives était pourtant légère. De plus, la douleur des globes oculaires, spontanément et à la pression, est très fréquente et très marquée. Elle « est à rapprocher des myalgies » (Troisier et Boquien). Les hémorragies sont rares ; parfois, les malades présentent tardivement des épistaxis plus ou moins abondants.

Il n'y a pas de céphalée, ni de vomissements.

La température, plus ou moins régulière, reste généralement élevée pendant toute la durée de la maladie ; ensuite, elle descend en lysis ou assez brusquement. La dissociation entre le pouls et la température est beaucoup moins fréquente que dans la forme méningée.

Parfois on note l'existence d'une urobilinurie et d'une légère albuminurie (Garnier).

La rate non percutable au début, peut l'être du

sixième au quinzième jour de la maladie; ensuite, elle régresse progressivement. Elle peut même devenir percutable lors d'une rechute, alors qu'elle était imperceptible auparavant.

L'examen neurologique ne montre rien d'anormal : les malades peuvent présenter apparemment de la raideur, mais étant donné ces formes atrocement douloureuses, les auteurs admettent que « l'attitude particulière de leurs malades répondait en réalité à une réaction de défense contre les tentatives de mobilisation ». Pendant toute la durée de la maladie et longtemps après, les malades accusent une fatigue et une asthénie généralisée intense.

Il peut y avoir une recrudescence de la courbe fébrile sans reprise de signes cliniques.

Malgré les hésitations de rattacher cette forme à la maladie de Mathieu-Weil, les auteurs des observations suscitées, apportent la preuve étiologique certaine de l'existence de cette forme, car l'inoculation du sang au cobaye détermine une spirochétose expérimentale typique.

III. *Forme rénale* — Il faut considérer comme faisant partie de cette forme les néphrites aiguës dues au spirochète d'Inada et Ido, avec lésions rénales très marquées, dans les cas mortels, ou avec des troubles rénaux prolongés, plus ou moins intenses, dans ceux qui se terminent par la guérison. Nous n'engloberons pas dans la forme rénale les légers troubles d'élimination urinaire ou les albu-

minuries passagères, qui peuvent accompagner certaines spirochètoses.

Dans les Observations V et VI (Pr. Merklen et H. Gounnelle), il s'agit de deux cas de néphrite azotémique fébrile survenus après des bains de rivière, où, l'importance de la note rénale, jointe à la notion étiologique, nous autorise à justifier « une détermination isolée de spirochètose » (Merklen et Gounnelle).

Le tableau est celui de néphrite azotémique aiguë, avec des troubles rénaux; et des symptômes d'infection.

Le début se fait généralement par des phénomènes infectieux très marqués : des courbatures, du malaise, de l'insomnie, parfois herpès labial et épistaxis. La température est élevée et donne une courbe avec rémission irrégulière.

Les troubles rénaux. Les urines sont assez souvent *abondantes*. Mais dans certains cas plus graves, elles peuvent être nettement diminuées de volume :

L'albuminurie est très souvent modérée ; dans les cas graves elle peut être plus ou moins considérable. Elle est persistante, prolongée et peut ou non s'accompagner de cylindrurie ; le taux de chlorures paraît normal ; les malades ne présentent pas d'œdème ;

L'azotémie est constante et plus ou moins considérable ; nous y reviendrons ;

les crises polyuriques constituent un facteur important dans ces formes ;

les phénomènes urémiques sont plus ou moins intenses, en rapport avec la rétention uréique ;

la céphalée, est maintes fois remarquable par son intensité au début et durant plusieurs jours ;

les vomissements, sont presque constants ;

l'asthénie, est très marquée ;

dans certains cas rares, on peut constater des troubles mentaux légers, des convulsions, des troubles oculaires ;

enfin, l'hématurie est possible.

La tension artérielle est généralement normale ; dans certains cas, il y a légère hypertension, mais il faut noter que dans les néphrites hypertensives il n'y a aucune corrélation entre l'hypertension, les œdèmes et l'azotémie : cette hypertension se présente d'une façon indépendante comme dans les néphrites chroniques ; dans d'autres cas, les néphrites peuvent être hypotensives, et alors, le relèvement de la tension artérielle associée à l'augmentation du volume des urines, est la meilleure caractéristique d'un acheminement vers la guérison.

La dissociation entre le pouls et la température est constatée fréquemment ; quant à la rechute fébrile, elle est possible avec ou sans reprise des signes rénaux.

Dans les néphrites spirochétosiques, le diagnostic biologique est celui de toutes les spirochétoses. Mais il ne faut pas compter sur la recherche de la spirochéturie, car elle est inconstante et intermittente, (Fiessinger et Janet) et son absence ne doit pas

rejeter le diagnostic. Par contre, le séro-diagnostic est toujours positif.

La forme rénale paraît assez fréquente et nous pouvons dire qu'en présence d'une néphrite aiguë qui ne fait pas sa preuve, l'origine spirochétosique doit être recherchée. De même faut-il attacher une certaine importance aux signes associés : courbature, myasthénie, signes méningés, injection des conjonctives.

Y a-t-il des éléments de pronostic dans cette forme ?

Le processus peut être bénin (Obs. VI) ; par contre, dans d'autres cas (Obs. V), la bénignité du processus n'empêche pas un pronostic éloigné réservé, les malades pouvant présenter indéfiniment des traces d'atteinte rénale, voire de l'hypertension. Au cours de l'évolution, la quantité diminuée d'urine émise, la prolongation des vomissements, l'hypertension, constitueraient autant de facteurs de pronostic plus sévère.

Quant à l'azotémie, elle constitue un véritable signe diagnostique et pronostique de la spirochétose rénale : elle dépend de l'état du rein. Mais il faut penser à la possibilité de certaines formes sans rétention azotée.

On peut, avec Merklen, conclure que l'hypérazotémie est d'origine complexe et qu'elle est la conséquence d'« une surproduction d'urée derrière des reins concentrant mal et ne sécrétant souvent qu'un solvant aqueux insuffisant » (Gadrat). D'autre part,

l'hyperazotémie dans la néphrite spirochétosique est loin d'avoir la signification qu'elle comporte dans les néphrites chroniques. C'est ici surtout l'évolution de l'azotémie qu'il importe d'étudier en détail pour considérer comme graves les cas dans lesquels s'accusent progressivement les chiffres indiquant la rétention uréique. L'azotémie normale, au contraire, sera toujours indice de bon pronostic, car elle indique une intégrité du rein et permet, lorsqu'on ne possède pas de sérum spécifique de Martin et Pettit, de mettre en œuvre une thérapeutique par les sels de bismuth basée sur les mêmes principes que la bismuthothérapie préventive dans la fièvre jaune» (Gadrat).

Quant aux relations entre l'azotémie et les poussées fébriles, nous les étudierons au chapitre « Pathogénie ».

IV. *Formes associées.* — En dehors des formes pures que nous venons d'étudier nous rapportons quelques observations, dont une personnelle, qui nous permettent d'envisager la possibilité d'une association entre ces différentes formes, constituant ce que nous appelons des « formes associées ».

En effet, si un groupe de symptômes l'emporte sur un autre, on ne peut trancher le diagnostic en sa faveur. C'est pourquoi, en présence d'une symptomatologie complexe, traduisant l'atteinte de deux ou de plusieurs organes à la fois on pourrait plutôt parler de formes à syndromes associés de la spirochétose anictérique.

1^o *Forme méningo-rénale.* — La forme méningo-rénale de Troisier et Boquien, considérée par ces auteurs comme un aspect exceptionnel du syndrome méningée, individualise plutôt une forme spéciale de spirochétose anictérique, car les groupes de symptômes traduisant l'atteinte de l'un et de l'autre organe se présentent avec une égale intensité.

Dans une observation de Sacquépée et Boidin, en 1917, il s'agit d'un « malade qui est pris brusquement d'un grand frisson avec fièvre élevée, céphalée atroce, vives douleurs dans les membres inférieurs.

Les jours suivants ces signes persistent ; de plus, il y a apparition de vomissements. Les examens du malade mettent en évidence les *signes classiques d'une méningite aiguë* avec un liquide céphalo-rachidien limpide. L'azotémie est très élevée (3 gr. 33), au quatrième jour de la maladie.

Le 5^e jour, la température tombe ; mais on constate l'apparition du subictère et une abondante épistaxis. Dans les urines, présence d'acides biliaires et d'urobiline. Le 6^e et le 7^e jours, légère rechute, avec syndrome méningé atténué.

Du 8^e au 21^e jour, accalmie considérable, portant sur tous les signes observés. L'azotémie s'abaisse à 1 gr. 66, puis à 0 gr. 80, au 16^e jour de la maladie : les conjonctives sont injectées. Du 22 au 27^e jour de la maladie, rechute fébrile sans réapparition de l'azotémie et des phénomènes méningés.

A partir du 28^e jour, le malade entre en convalescence.

A noter : existence de crises douloureuses violentes pendant toutes les phases fébriles, alors que les signes méningés et d'hépto-néphrite avaient presque complètement disparu. Ces douleurs se localisaient à la tête, à la nuque, au niveau de la région ombilicale, aux genoux et duraient de 4-5 heures. Pas ou peu de douleurs à la pression des masses musculaires.

L'analyse des urines a montré :

La présence d'albumine au début (0 gr. 30), qui réapparaissait avec les rechutes ; des pigments biliaires à l'état de traces, au début seulement ; les acides biliaires et l'urobiline ont été constamment trouvés pendant la première phase de la maladie et ont réapparu avec la rechute. Une poussée polyurique et azotémique s'est produit dès la période d'accalmie.

Quant à l'azotémie, elle diminua progressivement pour atteindre 0 gr. 35 le 26^e jour de la maladie.

Les résultats des inoculations aux animaux de laboratoire se montrèrent positifs, surtout après passages successifs.

Donc, nous pouvons conclure, que cette forme débute brusquement par des signes d'infection, très marqués. Au cours de l'évolution, aux signes graves de méningite aiguë, s'associe une azotémie aiguë, témoignage d'une atteinte sévère du rein, tandis que seul un léger subictère affirme l'aptitude hépatotrope du virus (Troisier et Boquien).

2^o Dans l'observation de spirochétose anictérique,

rapportée à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, par Meerssemann, Friess et Goumel (Obs III), il existe des myalgies, des épistaxis, un syndrome méningé transitoire et des signes longtemps persistants d'une atteinte rénale, d'ailleurs discrète. A aucun moment de l'évolution, il n'a été observé d'ictère. La poussée fébrile a été suivie d'une rechute, au cours de laquelle on a noté une légère recrudescence thermique et une algie cervico-brachiale localisée.

Le diagnostic biologique de l'affection a été affirmé ici, à la fois par l'inoculation des urines au cobaye et par le séro-diagnostic. L'étiologie est apparue en rapport avec des séjours prolongés des membres inférieurs dans l'eau du Rhône, au cours des parties de pêche.

De cette observation il ressort donc une atteinte à la *fois musculaire, nerveuse et rénale*.

3^o Dans d'autres cas (Obs. VIII), le tableau clinique nous fait penser à une « forme de transition », à des formes de spirochétose à minima réduite à la seule phase préictérique, pouvant nous permettre d'envisager une « forme très dégradée » : où la fièvre en est l'élément principal, tandis que l'atteinte nerveuse, musculaire et rénale se traduit par des symptômes notablement atténués.

4^o Chez notre malade, *aux syndromes méningé, myalgique et rénal s'associe une succession de rechutes*, conférant au tableau clinique une physionomie toute particulière.

Après un début brusque, marqué par une céphalée atroce, des vomissements, des myalgies et fièvre très élevée, (40°), l'évolution est très spéciale. Une ponction lombaire pratiquée à l'entrée — c'est-à-dire le 6^e jour de la maladie — ramène un liquide dont la réaction cytologique est discrète ; elle entraîne une baisse thermique (37°5) et une amélioration de tous les autres signes. L'urée sanguine est de 2 grammes. Il n'y a pas d'albumine dans les urines.

Les jours suivants rechute (39°4). On ne pratique pas de ponction lombaire. La température et la céphalée persistent. Ensuite la température redescend à 37°5.

Le 19^e jour de la maladie, nouvelle rechute (40°4). La ponction lombaire ramène un liquide à réaction cytologique très discrète et entraîne, comme au début, une baisse thermique (environ 37°) et une amélioration des signes fonctionnels et physiques. On constate pour la première fois, la présence d'albumine dans les urines. L'urée sanguine est de 0 gr. 30.

Environ, au 36^e jour de la maladie, autre rechute, surtout fébrile (38°-39°2). La ponction lombaire ramène un liquide qui ne présente aucune réaction cytologique, mais entraîne pour la troisième fois une baisse thermique.

En conclusion, l'intérêt de cette spirochétose dont l'origine murine paraît évidente, réside : d'une part, dans la succession de rechutes multiples, aussi bien fébriles que des autres symptômes, la rapprochant

d'une autre spirochétose, la fièvre récurrente, ce qui apparaît comme un nouvel argument en faveur du cycle évolutif du spirochète ; d'autre part, dans l'influence remarquable de la ponction lombaire sur les douleurs, la température et les autres signes, le malade venant lui-même la réclamer. Tout se passe comme si l'hypertension du liquide céphalo-rachidien, était la cause déterminante de ces symptômes.

5^o Enfin, signalons que les *associations microbiennes* dans la spirochétose sont choses connues de longue date. Parfois l'infection typhoïdique et l'infestation par les spirochètes peuvent se superposer du fait d'un même mode de contamination. Ce fait a été signalé encore récemment (Troisier). Dans d'autres cas, des infections diverses peuvent se surajouter.

V. *Forme anormale*. — Nous ajoutons, sous toutes réserves, cette forme dont il n'existe qu'un cas. (Harvier et Charbrun, 1926). Il s'agit d'une spirochétose anictérique où, en plus de l'existence d'un syndrome méningé, apparut une pleurésie bilatérale, de l'ascite et de l'hydarthrose des genoux. En outre, le malade présentait une néphrite hématurique. Le tableau était encore compliqué par une hépatomégalie et mélanodermie sans glycosurie.

Le séro-diagnostic fut positif au 1/500^e.

On l'a dénommée *spirochétose anictérique à forme de polysérite aiguë*.

VI. Enfin nous faisons une place à part aux formes dites « *occultes* » car, en dehors des syndromes que nous venons d'étudier et que la symptomatologie permet de ranger dans tel ou tel groupe, il existe une bonne partie des infections à spirochètes déclarées ne se traduisant que par de simples malaises, des symptômes généraux banaux, un petit état subfébrile ; le diagnostic en est le plus souvent impossible. Dans certains cas la spirochètose peut même être masquée par un tableau clinique de nature toute différente. Tel un cas, relaté récemment et dont les antécédents ont incité les auteurs à se poser la question d'une spirochètose probable. Il s'agit « d'un malade de l'hôpital Beaujon qui était entré convalescent d'une angine phlegmoneuse. Ayant appris que le sujet, depuis plusieurs années, se livrait quotidiennement, avec frénésie, aux sports aquatiques, qu'il passait pour ainsi dire sa vie dans les piscines parisiennes, qu'il pratiquait constamment la nage à demi sous l'eau, — le crawl, — en aspirant et en rejetant l'eau polluée, tel un phoque, nous avons pensé qu'il serait intéressant de rechercher, dans son sang, la présence d'agglutinés pour le spirochète de l'ictère, bien que dans son passé il n'y eût trace, ni d'ictère, ni de méningite. Et, de fait, la réponse fut d'une netteté absolue. Le séro-diagnostic, avec la souche utilisée au laboratoire du professeur Pettit, depuis 1916, sous le nom de souche Verduze, donnait un résultat positif à 1/10, à 1/50 et même à 1/100. Au dixième, les amas de spirochètes agglutinés

étaient très volumineux. Au cinquantième, entre les amas, très manifestes, se voyaient néanmoins quelques spirochètes libres. Au centième, la réaction était limite. Il n'y avait pas trace d'agglutination dans la culture seule ou additionnée, aux mêmes taux, de deux autres sérums, dans les mêmes conditions d'observation. Par contre, le sérum d'un malade atteint de spirochètose typique agglutinait nettement au 1/1000^e.

A un deuxième examen, pratiqué quinze jours plus tard, la réaction ne dépassait pas le taux de 1 p. 20, mais était encore très précise, sans être cependant totale. A 1 p. 10, la réaction était très nette.

A l'entrée à l'hôpital, notre malade venait de présenter pendant une semaine un phlegmon périamigdalien gauche, avec ouverture de l'abcès au niveau du pilier antérieur ; l'examen somatique révélait une néphrite incontestable, avec œdèmes diffus, avec oligurie, albuminurie (0 gr. 50) et hématurie discrète, sans cylindrie, ni spirochèturie. Cette néphrite chlorurée ne s'accompagnait ni d'azotémie (0 gr. 35), ni d'hypertension et guérit en quelques jours, sans séquelles. L'épreuve à la phénol-sulfonphtaléine révélait une fonction rénale normale (65 %) quelques jours plus tard. Tous ces faits classiques ne permettaient pas de considérer la néphrite comme spirochétique ; la clinique traditionnelle en faisait une néphrite « amigdalienne » (Troisier, Baréty, B. Erler et P. Gabriel).

Les renseignements que nous tirons de cette observation nous permettent de penser que ce malade, présentant un séro-diagnostic légèrement, mais franchement positif pour le spirochète d'Inada et Ido, a dû s'infecter antérieurement à son phlegmon. Nous pouvons donc conclure, que la spirochétose peut revêtir l'aspect d'une infection se constituant à bas bruit, torpide, atténuée, latente, avec un minimum de lésions organiques.

VII. Après avoir tracé les différents aspects que la spirochétose anictérique peut revêtir en Europe, citons la « fièvre d'automne » ou « akiyami » du Japon qui apparaît tous les ans au centre du Japon, du mois d'août au mois d'octobre. C'est une affection bénigne, qui débute brusquement, par la fièvre (39°-40°) et dont le tableau clinique se rapproche des formes déjà décrites. Elle dure une huitaine de jours et ne présente pas de rechute.

Rapprochons de cette affection, mais non sans réserve, une fièvre de sept jours au Japon, une fièvre de cinq jours à Sumatra.

CHAPITRE IV

SIGNES COMMUNS AUX DIFFÉRENTES FORMES DE SPIROCHÉTOSE ANICTÉRIQUE EXAMENS DE LABORATOIRE

Nous voyons donc les grandes variétés que peut offrir le tableau de la spirochétose anictérique. Sans doute, quand cette notion aura mieux pénétré dans les esprits, verrons-nous se multiplier les exemples d'états infectieux au premier abord mal déterminés, mais qu'une enquête étiologique plus approfondie, une analyse plus minutieuse des symptômes associés à la fièvre, orientant vers certaines recherches de laboratoire précises, permettront d'attribuer à l'affection que nous étudions.

Mais pouvons-nous trouver dans ces différents aspects, des signes communs les rapprochant d'une forme typique de spirochétose anictérique ? Nous allons essayer de répondre à la question. Nous avons vu dans nos données précédentes, que des formes absolument pures sont possibles, mais il faut pourtant remarquer, qu'il y a un certain nombre de caractères, constituant ce que nous appelons les

signes *communs* de la spirochétose anictérique, et que nous retrouvons habituellement dans toutes les formes, plus ou moins complètement associés, plus ou moins discrets. Nous n'allons pas insister particulièrement sur leur description détaillée, qui a été faite au cours de notre exposé.

— *Le début brutal.*

— *Les courbatures* et les *myalgies*, plus ou moins intenses, plus ou moins généralisées, prédominantes aux muscles du mollet.

— *La fièvre*, généralement élevée, à début plus ou moins brusque, avec un *pouls* rapide.

— Une *injection* quasi-constante des *conjonctives*,

— Des signes de *réaction méningée* (raideur, Kernig), *d'atteinte rénale* (albuminurie, asthénie, crise urinaire) et *hépatique* (urobilinurie fréquente).

— *L'herpès* labial, nasal ou palpébral.

— *L'asthénie*, qui peut aller du « simple abattement jusqu'à un degré vraiment insolite. Dans certains cas elle peut rappeler dans la période fébrile la prostration du typhique, et surtout, dans la période apyrétique, la lassitude du surrénalien. Elle s'accompagne dans ce cas, d'une sorte de malaise général indéfinissable. Il existe même parfois de la torpeur cérébrale, en rapport avec une rétention azotée » (Merklen). Les malades gardent longtemps, après la convalescence, un état de fatigue spécial.

— *L'anémie* spirochétosique est assez fréquente, plus ou moins intense, en général moyenne et de longue durée, avec tendance à la mononu-

cléose, concordant avec les travaux de Garnier et Reilly.

— *L'alopecie*, constitue un signe fréquent de cette affection. La chute des cheveux paraît commencer vers la fin de la maladie et s'observe chez les convalescents des formes plus sévères en particulier. Plus ou moins intense, elle peut se voir suivant le type classique de l'alopecie en clairières rappelant celle de la syphilis, ou revêtir d'autres aspects (diffuse).

— Tendance aux *rechutes*, plus marquée encore que dans les formes ictérigènes. Elle peut ou non s'accompagner d'une reprise des symptômes déjà observés au début ; on peut même assister à des phénomènes autres que ceux observés.

— Enfin, la *notion étiologique* d'une contamination probable soit directement par des rats, soit par une eau ou une vase fréquemment souillée par des rats : faits, d'ailleurs encore assez obscurs, que nous étudierons au chapitre « Étiologie ».

Quant au *pronostic*, nous l'avons discuté au cours de notre exposé à propos de chaque forme clinique, dont il dépend. Parfois des complications peuvent intervenir : hémorragies multiples, signes nerveux, azotémie au-dessus de 4-5 gr., anurie, etc... Mais un fait est à remarquer : les formes bénignes semblent plus fréquentes depuis la guerre.

En somme, le pronostic est bon ; beaucoup meilleur que dans les formes ictérigènes, sauf en cas de tares hépatiques ou rénales antérieures. La

guérison est de règle, sans séquelles graves, mais généralement au prix d'une longue convalescence.

Examens de laboratoire. — La nature spirochétosique certaine de toutes ces affections est confirmée par les diagnostics de laboratoire.

Dans un premier ordre de faits, ces diagnostics résident dans la recherche des spirochètes dans les urines, le liquide céphalo-rachidien et le sang.

Dans un second ordre de faits, nous étudierons les résultats des inoculations de ces trois humeurs chez les animaux de laboratoire.

Enfin, nous terminerons par un chapitre d'une grande importance, sur le séro-diagnostic, la réaction des immunisines et l'hémoculture.

— *La recherche des spirochètes* a été pratiquée dans toutes les formes de spirochétose anictérique, à l'examen direct du culot de centrifugation des urines, du liquide céphalo-rachidien ou du sang, après imprégnation argentique par la méthode de Fontana-Tribondeau, telle que la rapportent Fiessinger, Herbain et Olivier (Les diagnostics biologiques).

— Pour le liquide céphalo-rachidien, le spirochète n'a jamais été observé dans la spirochétose anictérique (Troisier et Boquien) ; c'est le contraire de ce qui se passe dans la spirochétose ictérigène. Il s'y trouverait pendant les quatre premiers jours.

— Quant à la recherche des spirochètes dans les urines, cette méthode est très fréquemment employée

et rend les plus grands services pour le diagnostic de la spirochètose. On opère sur des urines fraîches, en les recueillant après lavage soigneux du méat afin d'éviter des causes d'erreur (Fiessinger), car la présence de spirochètes dans le méat des individus sains est très fréquent (J. L. Stoddart). Les spirochètes apparaissent généralement dans les urines entre le 10^e et le 30^e jour de la maladie (Ido, Hoki et Ito).

— En ce qui concerne le sang, le spirochète s'y trouve tout au début pendant les six premiers jours. On ne comptera pas le trouver à l'ultra-microscope car dans le sang circulant le parasite est rarissime. Signalons qu'on a pu déceler directement dans le sang un spirochète voisin du spirochète ictéro-hémorragique, au cours des petites épidémies d'Allemagne et de Russie.

Dans tous ces cas, la constatation de spirochètes typiques à l'état isolé, suffit pour établir, avec certitude, le diagnostic.

— *Les inoculations aux animaux de laboratoire*, lorsqu'elles sont positives (reproduction expérimentale de l'affection), ont une valeur énorme, constituant le signe de certitude de l'origine spirochétiennne.

a) L'inoculation du liquide céphalo-rachidien. La virulence du liquide céphalo-rachidien est indépendante de la réaction cytologique (Garnier et Reilly, Costa et Troisier, Nicaud et Maisler, etc...). Elle serait « parallèle à la virulence du sang et appa-

raissant comme fonction de la septicémie du début » (Reilly), ou « plus souvent virulent que le sang et plus intensément, avec une période d'incubation plus courte... ; lésions, plus précoces, plus intenses, plus constantes, voilà ce que l'on observe dans l'inoculation du liquide rachidien par rapport à celle du sang » (Troisier et Boquien).

b) L'inoculation du sang. Les résultats positifs d'inoculation du sang sont beaucoup plus rares et cela tient très probablement à la courte durée de la période septicémique du début. Mais suivant Baermann et Zuelzer, qui inoculent 5 cc. de sang dans le péritoine des cobayes pendant trois jours de suite, le diagnostic est assuré du 4^e au 5^e jour, en examinant au microscope une goutte de sang de l'oreille du cobaye ; méthode couramment employée par les auteurs à Sumatra. Signalons enfin qu'ils n'utilisent pas la centrifugation.

c) Inoculation des urines. Elle peut être positive alors que l'examen direct ne montre aucun spirochète. Une bonne pratique est de réinoculer l'animal tous les deux jours (3-4 cc. d'urines, environ, centrifugées ou non) par voie sous-cutanée ou mieux intrapéritonéale. L'ictère apparaît du 5^e au 10^e jour de l'inoculation.

Une question se pose : l'inoculation des urines est-elle dépourvue de toute possibilité d'erreur ? Suivant Troisier et Boquien, cette épreuve est infidèle et sujette à des causes d'erreur :

— contamination du cobaye par un autre animal inoculé antérieurement,

— la malpropreté des cages des cobayes interviendrait dans une certaine mesure,

— possibilité chez l'animal d'un ictère curable ou même d'une maladie inapparente (Nicolle), pouvant échapper à l'observateur ; d'où la nécessité, dans ces formes frustes, d'inoculer avec les urines du cobaye malade un autre animal, qui fait généralement un ictère mortel typique, — enfin, le cobaye peut présenter une maladie mortelle, autre qu'ictérique.

D'où l'idée de la recherche des spirochètes sur le frottis d'organes, qui viendrait souvent renforcer le diagnostic.

Le séro-diagnostic est l'épreuve de laboratoire la plus simple et le meilleur moyen d'affirmer le diagnostic clinique, car la réaction est rigoureusement spécifique. Sa technique ne diffère pas de celle des autres séro-diagnostic. Une culture de spirochètes (milieu préconisé par Martin, Pettit et Vaudremer) est mise en contact du sérum ; on a des taux que l'on fait varier de 1/50 à 1/4000. L'agglutination est constante à 1/200, 1/300, 1/500 et parfois plus. Habituellement, c'est du 13^e au 30^e jour que la séro-réaction est positive. Les résultats obtenus sont frappants et confèrent à cette épreuve une valeur diagnostique considérable.

Elle n'est cependant pas infailible. Dans certains cas il y a des difficultés d'interprétation des coagglu-

tinations à un taux relativement peu élevé ; il peut également s'agir d'un sujet ayant eu antérieurement déjà une affection spirochétosique non diagnostiquée ; enfin, le résultat de l'agglutination est incertain avant le dixième jour.

Parallèlement au séro-diagnostic, la *réaction des immunisines* constitue une épreuve rigoureusement spécifique. On injecte un mélange de sérum du malade et d'émulsion virulente, laissée en contact une ou deux heures ; ou bien séparément le sérum et l'émulsion. Cette réaction apparaît du 14^e au 15^e jour. Pourtant, elle est sujette, comme le séro-diagnostic, à certains reproches : nécessité de virus, de n'être pas applicable au début de la maladie, et enfin de n'être pas constante dans les formes légères de l'infection spirochétosique (Garnier et Reilly).

Une réaction des immunisines négatives ne doit pas faire rejeter le diagnostic de la spirochétose.

— Quant à l'*hémoculture*, elle doit être pratiquée lors de la poussée fébrile. La question de microbes de sortie comme dans les formes ictériques, ne se poserait pas pour les formes anictériques. Pour terminer, signalons pourtant, que, pour Barmann et Zuelzer, dans leurs expériences classiques sur la spirochétose, l'hémoculture serait positive dans 80 % des cas ; 3/10 de centimètre-cube de sang, introduits dans 3 centimètres cubes de sérum de lapin, dilué au 1/10 et le tout à l'étuve à 27° ou

29°. C'est peut être là, une méthode applicable pour la recherche des spirochètes dans le sang ?

Donc, nous voyons que l'intérêt des diverses recherches de laboratoire est évident, car ce sont elles qui permettent de fixer avec certitude l'origine spirochétique de ces formes anictériques.

CHAPITRE V

ÉTIOLOGIE, PATHOGÉNIE, ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans la spirochètose anictérique l'étiologie est la même que dans la forme ictérigène.

L'agent pathogène est un spirochète, considéré par tous ceux qui se sont intéressé à la question, identique au spirochète décrit par Inada et Ido dans l'ictère infectieux à rechute. Malgré les différentes classifications proposés par certains auteurs, et la diversité de leurs opinions, dans l'état actuel de nos connaissances, nous nous en tiendrons au nom consacré par ces deux auteurs de *spirochaeta ictero-hemorrhagiae*. Ce germe fut isolé pour la première fois, par les deux savants japonais, en novembre 1914, dans le foie d'un cobaye inoculé avec le sang d'un malade atteint d'ictère infectieux.

« Il possède tout un ensemble de caractères qui permettent de l'identifier : morphologie spéciale, aptitude tinctoriale limitée, propriétés culturales bien définies. Notons que les cultures en sont relativement aisées, obtenues dans des milieux dont la complexité est infiniment moindre que celle né-

cessaire pour le développement d'autres spirochaetides : il suffit d'eau physiologique (Martin et Pettit) ou d'eau de conduite (Uhlenhuth) additionnée d'un peu de sérum de lapin, dans la proportion de 1/5 (Martin et Pettit) ou même de 1/30 (Uhlenhuth). La culture se fait à une température inférieure à 37° ; l'optimum est de 23°.

On caractérise avec plus de certitude encore le *spirochète ictéro-hémorragique* par ses réactions biologiques. Le sérum d'un sujet (ou animal) atteint de spirochétose renferme bientôt des anticorps spécifiques : substances lytiques, agglutinines, immunisines, qui ne se manifestent que vis-à-vis de lui.

Et ce qui achève de conférer au *spirochète ictéro-hémorragique* sa véritable personnalité, c'est son aptitude pathogène. Lui seul, en effet, est capable de déterminer chez les espèces réceptives, et tout particulièrement chez le cobaye, une maladie bien définie, que l'on ne peut créer que par lui » (de Lavergne, Masson et Stumpf).

Races de spirochètes. — A l'heure actuelle, les études sur les différentes races de spirochètes et les corrélations qui existent entre elles, soulèvent un problème d'une importance considérable. En effet, la classification en spirochètes ictérogènes, tels le *spirochète automnalis* de la fièvre d'automne et le *spirochète hebdomadis* de la fièvre de sept jours, pathogènes pour l'homme et le cobaye, et *spirochètes pseudo-ictérogènes*, communément désignés sous le

nom de spirochètes aquicoles, non pathogènes, ne paraît guère satisfaisante.

Car si les spirochètes aquicoles, parfaitement inoffensifs lors d'une première inoculation, peuvent devenir pathogènes à la suite de plusieurs passages successifs. Ainsi Baermann et Zuelzer, se proposent en 1927, de résoudre la question de la nature exacte des spirochètes trouvés dans les ictères fébriles et des spirochètes isolés des eaux courantes ou stagnantes à l'endroit où furent observés les cas d'ictère. Ils réussirent à isoler les spirochètes en culture pure et reproduire chez l'animal une maladie analogue à la maladie de Weil. D'autre part, ils remarquèrent que l'inoculation de la souche hydrique à l'homme (injection intra-veineuse d'une très faible dose de germes tués à une heure à 56°), détermine une élévation fébrile minime; du 4^e au 9^e jour, les spirochètes apparurent dans le sang; au 25^e jour, dans l'urine; ils ne constatèrent pas d'ictère; le germe, après son passage chez l'homme était devenu immédiatement agglutinable au sérum humain. En présence de cette maladie inapparente, déterminée par le *spirochète pseudo-ictérigène*, ces auteurs, concluent-ils résolument à l'identité du spirochète des eaux et des spirochètes pathogènes déterminant l'ictère.

Ensuite, des travaux de différenciation sérologique des divers spirochètes pathogènes ont été entrepris. Stephanopoulo et Hossoya ont observé que le *spirochète autumnalis*, après repiquages suc-

cessifs, peut acquérir la propriété d'agglutiner en présence du sérum de certains malades atteints de spirochètose ictéro-hémorragique ; inversement, une culture de spirochète ictéro-hémorragique authentique, conservée longtemps en milieu sérum du lapin — eau physiologique, perd sa virulence, d'ailleurs toujours récupérée par inoculations en série au cobaye.

D'autre part, Baermann et Zuelzer ont montré, par des expériences très précises, qu'une même souche ne réagit pas de la même façon vis-à-vis d'un même sérum ; tous les spirochètes peuvent par contact ou mélange échanger leurs propriétés ou les perdre partiellement. A ces travaux se sont joints ceux d'Hermann et de Etchegoin, qui viennent confirmer l'instabilité des caractères sérologiques des spirochètes du type ictéro-hémorragique.

Donc, les réactions sérologiques et d'immunité sont incapables de différencier les diverses races de spirochètes, qui, en réalité, passant par l'homme ou les animaux, acquièrent les mêmes caractères sérologiques par une même influence spécifique. Ajoutons qu'en Grèce la spirochètose est très répandue et se rencontre surtout dans les régions où l'on trouve en abondance dans les eaux des puits et des citernes des spirochètes morphologiquement identiques au *spirochète ictéro-hémorragique*.

Pourrions-nous conclure définitivement sur les relations entre les spirochètes aquicoles et pathogènes ? Sans doute, est-ce trop tôt. Certains auteurs

envisagent la possibilité de variations continuelles de ces espèces : de transformation des spirochètes non pathogènes en spirochètes pathogènes, par l'intermédiaire du rat (Uhlenluth et Zuelzer).

Devant le fait remarqué par Baermann et Zuelzer que, quelle que soit la maladie en cause, l'agglutinabilité des germes vis-à-vis du sérum humain, est extrêmement élevée au début ($1/34.000^e$ dans les cinquante premiers jours) tombe très rapidement ($1/700^e$ du cinquantième au centième jour) à un taux fixe ($1/300^e$ au centième jour), devrions-nous conclure, avec les auteurs, à l'identité complète des spirochètes retirés des eaux, avec le spirochète de la maladie de Weil, les spirochètes d'Inada et Ido « car en dépit de quelques données discordantes, cette hypothèse est celle qui satisfait le plus l'esprit, et permet la compréhension la plus large de l'étiologie et de la contamination de la spirochétose » (Troisier et Boquien).

Conditions pathogéniques. — La spirochétose anictérique est une maladie de l'adulte jeune ; elle frappe exceptionnellement l'enfant et le vieillard. Relativement fréquente, elle survient surtout chez l'homme, probablement à cause des conditions de contamination dont il est plus exposé. En effet, on a remarqué qu'elle apparaît avec prédilection chez les sujets qui exercent certaines professions particulières (égoutiers, bouchers, terrassiers, mineurs, plongeurs de restaurant, etc...). D'autre part, à

l'heure actuelle, on sait que l'eau joue un rôle certain dans l'éclosion de la maladie (bains de rivière, piscine). Connaissant les moyens pour identifier le *spirochaeta ictero-hémorragiae*, il est possible de savoir d'où il vient pour contaminer l'homme.

Rôle du rat. — En 1916, Inada et Ido, dans leur mémoire, montrent l'origine murine du *spirochète ictero-hémorragique*. Ensuite, les travaux de différents auteurs, surtout japonais, ont établi de façon formelle, l'existence d'un parasitisme extrêmement fréquent de toutes les variétés de rats par le *spirochète ictero-hémorragique*. Les rats peuvent héberger le spirochète ictero-hémorragique au niveau de leurs reins, sans en subir aucun dommage, constituant en quelque sorte les « réservoirs » du virus spirochétosique (Jules Courmont, et Paul Durand, 1917). Donc, le rat joue probablement un certain rôle dans la dissémination de la maladie. D'ailleurs, la présence très fréquente des rats dans les lieux où ont été contractées les spirochétozes, est incontestable. Même très récemment, J. Caminopetros remarquant l'identité des souches obtenues des différentes villes de Grèce, avec celle isolée chez un malade spirochétosique, montre le séjour de ce malade dans un des endroits infestés par les rats. Certains auteurs émettent l'hypothèse que seuls les spirochètes ayant récemment infecté les rongeurs pourraient donner lieu à une spirochétoze. Les spirochètes saprophytes de la vase resteraient absolument inoffensifs

tant qu'ils n'auraient été soumis à aucun passage animal.

Suivant ces considérations, le rat serait un des termes du cycle du spirochète (Uhlenhuth et Zuelzer).

« Ou bien, sert-il simplement de « milieu de repiquage » pour le spirochète, dont il entretient les « souches » quelle que soit son action sur sa virulence » (Froisier et Boquien) ».

Rôle de l'eau. — Mais depuis quelque temps, les chercheurs ont démontré l'importance de la contamination hydrique. En effet, de plus en plus nombreux sont les malades qui ont contracté l'infection sans être exposés au contact des rats, mais à l'occasion des bains de rivière ou des bains en piscine et nous n'avons qu'à parcourir les observations publiées depuis quelques années, pour en trouver de nombreux exemples. Mais une question se pose : Pourquoi la spirochétose étant d'origine murine, est-elle si rare parmi ceux qui vivent au contact direct des rats, alors qu'elle est beaucoup plus fréquente loin des rats, se révélant comme une maladie hydrique ?

« Tout dépend de cette notion essentielle : que la *spirochète*¹ *ictéro-hémorragique* ne peut conserver sa virulence, ni même demeurer longtemps en vie, en milieu acide. Dès le début, les auteurs japonais ont signalé la réaction hostile de la réaction acide, même légère. Ils ont montré que l'ictère spirochéto-sique n'est fréquent que chez les ouvriers des mines

dont les boues ont une réaction alcaline, la maladie ne s'observant pas chez les ouvriers des mines dont les boues ont une réaction acide. Cette notion a depuis, été confirmé maintes fois...

« Cette notion de la réaction acide hostile au développement et à la vie des spirochètes est susceptible d'expliquer à elle seule, dans une large mesure, la rareté de la spirochètose chez ceux qui vivent au contact direct avec les rats, et aussi l'importance de l'eau, comme mode de transmission de l'infection. On doit conclure que la spirochètose, d'origine murine, épargne ceux qui vivent en contact par les rats, pour frapper surtout par l'intermédiaire de l'eau » (de Lavergne, Masson et Stumpf).

Il existe donc une infection spirillaire d'origine hydrique, capable d'atteindre à la fois les animaux et l'homme.

Porte d'entrée. — Quelle est la porte d'entrée de l'infection chez l'homme ?

Les contaminations hydriques se font généralement par voie transcutanée (Baermann et Zuelzer). Dans d'autres cas le contact prolongé avec l'eau suffirait ; tel un malade de Meersseman, Fries et Coumel, qui avait à plusieurs reprises pêché dans le Rhône et, à cette occasion, il entra dans l'eau jusqu'aux genoux et y séjournait ainsi trois ou quatre heures. Dans d'autres cas, elles se font par déglutition d'eau infectée, chez les sujets ayant coutume de plonger dans les piscines ou rivières.

Les effractions des téguments peuvent servir de porte d'entrée ; tel, chez un de leurs malades qui présentait des excoriations du dos des mains et qui même s'était piqué profondément avec une arête de merlan, Cochez et Fichet supposent que la plaie provoquée a peut-être été la porte d'entrée de l'infection. On n'a pas retrouvé, chez ce malade, l'adénopathie sus-épitrochléenne, signalée par Troisier et Boquien, Laignel-Lavastine, Boquien et Puy-martin.

V. de Lavergne cite un cas de contamination par ingestion des aliments, probablement souillés par des urines de rat, émises peu de temps avant.

Inada et Ido (1916), Burton, Fanning et Cleveland (1926), Mouriquand et Deglos, J. Troisier, M. Bariéty et G. Brouet (1934), signalent des cas de « maladie de Weil » après des morsures de rat. Expérimentalement on a démontré la contamination des rats en les faisant mordre par des cobayes spirochétosiques (Mizukuchi) et inversement, la transmission au cobaye.

Enfin signalons l'hypothèse vraisemblable, de certains auteurs, de contamination par les fosses nasales ou par les conjonctives.

Incubation. — Les délais d'incubation de la spirochétose, oscillent entre un et deux septénaires et même davantage. La différence des races, la voie d'incubation, la virulence ou la qualité des germes

ont été tour à tour invoquées pour expliquer ces variations, sans aucune preuve péremptoire.

De Lavergne et Robert Lévy, étudiant en 1931, la durée de la période d'incubation, concluent, qu'elle « varie suivant qu'il s'agit de spirochétose d'origine hydrique ou de spirochétose chirurgicale : les cas de spirochétose d'origine hydrique évoluent après une incubation courte, centrée autour de cinq jours, les cas de spirochétose chirurgicale, en rapport avec des traumatismes, des morsures, évoluent après une incubation plus longue centrée autour de quinze jours, presque toujours supérieure à dix jours ».

Origine de la rechute. — S'il est une question captivante, c'est bien celle de l'origine de la rechute.

Dans les cas de spirochétose anictérique, nous pourrions transporter les mêmes discussions qu'aux cas de spirochétose ictérique.

Les rapports de l'azotémie avec les poussées fébriles et la phase apyrétique intercalaire ont soulevé de nombreuses discussions.

Dans certains cas il y a une coïncidence entre l'élévation de l'azotémie et l'abaissement thermique (Et. Bernard). Dans d'autres cas, lors de la rémission, le taux de l'urée était normal, alors qu'il était au-dessous de la normale durant les deux périodes fébriles. Enfin l'azotémie peut exister au début de la maladie, baisser progressivement sans que sa rétrocession soit influencée par la rémission et la reprise fébrile.

« La conclusion de ces diverses données nous paraît la suivante. Puisque dans certains faits l'hypothermie peut se manifester sans rétention d'urée, on doit se demander si dans les autres, elle est bien sous la dépendance de cette rétention. Dans l'affirmative, quelles en sont les conditions déterminantes spéciales ? Sans doute serait-il facile de comprendre qu'au cours des modalités peu accusées, l'azotémie ne réalise pas l'hypothermie, qu'elle provoque dans des variétés plus sérieuses ; mais alors comment expliquer dans cet ordre d'idées, la poussée fébrile de ces cas légers ? » (Pr. Merklen et A. Adnot).

Suivant Troisier et Boquien, l'origine de la rechute serait en rapport avec une allergie spirochétosique. « Les délais assez fixes qui séparent le début de l'infection de la rechute correspondant à la période nécessaire à l'organisme pour se sensibiliser vis-à-vis de l'allergène spirochétosique... Mais comment concilier une recrudescence fébrile avec une rechute véritable... ? »

S'agit-il dans les cas de recrudescence, d'une nouvelle spirochétémie, comme le croit M. Fiessinger ?

Ce sont là des discussions sujettes à des argumentations importantes, et nous pouvons conclure, qu'à l'heure actuelle, l'origine de la rechute spirochétosique reste obscure.

Epidémiologie. — Les spirochétoses anictériques se présentent habituellement sous la forme spora-

dique, avec une prédominance estivo-automnale nette. En dehors de ces cas, la spirochétose anictérique est susceptible de sévir sous forme d'épidémies, comme correspondant à une race spéciale de spirochètes. On a décrit en Allemagne et en Russie (Wolhynie), des petites épidémies d'une affection fébrile très analogue à la spirochétose anictérique, survenant chez les paysans qui travaillent dans la boue et qui serait due à un spirochète voisin du spirochète ictéro-hémorragique, que l'on a pu décélérer directement dans le sang. D'autres épidémies ont été signalées en Hollande, au Japon, etc...

Manine insiste sur la proportion importante des formes anictériques au cours de l'épidémie de Lorient en 1917 : il considère ces spirochètes, comme appartenant à une race spéciale de spirochètes, différente du spirochète ictéro-hémorragique.

Notons que si le plus souvent ces épidémies sont consécutives aux bains de rivière et de piscine, il est néanmoins vrai, qu'il y a une corrélation serrée entre l'éclosion d'une épidémie et l'infection massive des rats ; quelques faits démontrent un cycle évolutif chez les rongeurs.

La spirochétose anictérique, soulève-t-elle donc de très nombreux problèmes.

Pourquoi est-elle plus fréquente dans un endroit que dans l'autre ?

Pourquoi cette variabilité de localisations, mé-

ningée chez un sujet, musculaire chez un autre, hépato-rénale chez un troisième, etc ? Sans doute, ces différences cliniques et évolutives tiennent-elles d'une part à une variabilité de virulence du spirochète, peut-être en rapport avec la nature du sol ; mais n'y a-t-il pas lieu d'invoquer aussi « une sensibilité particulière d'un parenchyme, une débilité héréditaire ou acquise d'un tissu à la suite d'infections, d'intoxications ? Il est possible même, que la notion de race intervienne » (Troisier et Boquien).

CHAPITRE VI

QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ET LES LIMITES DES SPIROCHÉTOSES ANICTÉRIQUES

L'étude clinique que nous venons de faire, nous montre qu'un certain nombre de signes « communs », fréquemment rencontrés dans les spirochétoses anictériques, peuvent aiguiller le diagnostic.

D'autre part, en présence de la grande variabilité des aspects cliniques de cette affection, le diagnostic différentiel serait-il à faire avec une bonne partie de la pathologie humaine, et suivant les cas, avec les méningites aiguës, les néphrites aiguës, les rhumatismes musculaires, etc. Aussi, nous bornerons-nous à quelques considérations.

Un début brusque, avec une température qui peut revêtir l'aspect véritablement typhoïdique et une dissociation du pouls et de la température, parfois particulièrement nette, fait penser à la probabilité d'une fièvre typhoïde, bien que les malades ne présentent jamais ni la prostration, la splénomégalie,

ni les signes intestinaux, des infections éberthiennes. Dans d'autres cas, les malades, présentant un syndrome myalgique, peuvent évoquer l'idée d'une méningite aiguë, mais il faut savoir, en pareils cas, que la raideur de la nuque, le Kernig, l'aspect général du malade (gémissements, immobilité en chien de fusil,) tiennent à la défense du malade contre la mobilisation, qui rend atroce les douleurs musculaires (Bloch et Hébert). D'ailleurs, la lucidité de ces malades « l'absence de céphalée, des vomissements, de constipation et l'intégrité du liquide céphalo-rachidien » doivent rejeter le diagnostic de méningite aiguë.

« Enfin il est intéressant de noter l'analogie symptomatique des diverses sortes de spirochètoses. »

« La ressemblance est telle entre ces diverses affections qu'il semble un peu artificiel, — du point de vue clinique bien entendu — de les séparer sur des différences des réactions d'immunisation et d'agglutination, la maladie expérimentale du cobaye étant la même pour tous ceux de ces germes qui sont pathogènes » (Troisier et Boquien).

En présence de tous ces cas, il faudra toujours tenir compte des circonstances qui président à l'apparition des symptômes de spirochètose, assez significatives, pour qu'on puisse soupçonner la véritable nature de l'infection et demander aux diverses recherches de laboratoire de nous donner la confirmation ; car ce sont elles qui permettent de fixer avec certitude l'origine spirochètienne de cer-

taines affections, en particulier de certaines méningites lymphocytaires dites « curables » dont un grand nombre pourtant « ne laissent pas faire la preuve de leur nature » (Apert).

Quelles sont donc, à l'heure actuelle, les limites de la spirochétose anictérique ?

Dans ces derniers temps on a tendu de trop, à étendre le cadre de la spirochétose anictérique, en considérant comme telle, des affections, dont les tableaux cliniques sont plus ou moins divers, avec des réactions de laboratoire douteuses.

Nous pensons pourtant, et de Lavergne l'affirme au Congrès de Médecine de 1927, qu'il faut être rigoureux, pour les cas à faire rentrer dans ce cadre.

En effet, certains travaux nous ont démontré depuis, qu'il est difficile de considérer comme des manifestations authentiques de spirochétose anictérique, certaines affections analogues, observées en Hollande, au Japon, à Sumatra, en France, etc...

Ne signalons qu'un fait : lors de l'épidémie de spirochétose de Lorient en 1918, caractérisée par un polymorphisme remarquable, Manine signale des formes anictériques « de ce spirochète, morphologiquement et biologiquement différent du spirochète ictéro-hémorragiae d'Inada et Ido » (spirochaeta Pettiti, N. Fiessinger, 1918).

Nous pouvons donc conclure, à la nécessité des tests biologiques et à la différenciation de certaines races de spirochètes.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

Nous avons vu, au cours de notre exposé, les divers aspects de la spirochétose anictérique ; aussi devra-t-on instituer, avec la sérothérapie spécifique, un traitement en rapport avec les troubles observés.

Prophylaxie. — Elle consiste, avant tout, à détruire les rats, dans la suppression des foyers d'infection (égouts mal irrigués, charniers, eaux polluées, stagnantes, ordures d'abattoirs) qui attirent les rats, en acidifiant le sol par les engrais.

Quant à la vaccination préventive, elle a été préconisée par R. Inada. Rappelons à ce propos un fait expérimental, signalé par J. Troisier, M. Bariéty et G. Brouet, qui ont constaté qu'un cobaye a été en quelque sorte vacciné, immunisé par une inoculation première de liquide céphalo-rachidien et ne mourra pas par une inoculation seconde, inoculation d'épreuve, présentant uniquement, après une incubation de quatre jours, une fièvre élevée pendant cinq jours et guérit entièrement.

Traitement étiologique.

1) *Chimiothérapie.* En ce qui concerne la chimiothérapie de la maladie, on connaît la sensibilité des spirochètes pour certains corps (arsenic, bismuth en particulier). Ce furent en particulier Uhlenhuth et ses collaborateurs, qui ont examiné de nombreuses substances, en faisant des expériences sur les animaux. De la série de toutes ces préparations on remarqua surtout l'action favorable du bismuth (Uhlenhuth et Hermann, 1927). D'autres auteurs (Sazerac, Hirosi, Nakamura et M^{me} Kichevatz) firent des observations analogues et auraient remarqué l'efficacité du traitement par le tartro-bismuthate de soude, lorsqu'on le pratique les trois premiers jours de la maladie.

Uhlenhuth et Seiffert, en 1928, montrent que de toutes les combinaisons de certains corps avec le bismuth, l'addition de Yatren A renforce le plus nettement son action thérapeutique.

Nous croyons donc, que, ces notions sont extrêmement intéressantes. Elles devront être appliquées chez l'homme, mais il faudra néanmoins tenir compte d'une atteinte rénale, qui sera une contre-indication formelle à l'application de cette thérapeutique. Voici comment L. Martin et A. Pettit répondent à cette question (*Journal médical français*, avril 1929) : « Etant donné qu'il s'agit d'une spirochètose, il a paru rationnel à certains de recourir aux préparations arsénicales, ce que de nombreux médecins, tant au Japon qu'en Allemagne, ont tenté

sans succès, semble-t-il. Pour notre part, l'existence de l'hépatonéphrite nous paraît imposer une grande réserve dans l'administration des produits aussi toxiques. »

Mais dans le cas d'une forme méningée pure, ou forme myalgique pure, où l'atteinte rénale est absente, cette thérapeutique ne donnerait-elle pas des résultats satisfaisants ?

2) *Sérothérapie*. — Si la chimiothérapie de ces affections n'est pas encore mise au point, la sérothérapie a glorieusement fait ses preuves.

Pendant la grande guerre déjà, Uhlenhuth et Fromme (1916) et d'autres ont observé l'action efficace du sérum des convalescents, des lapins expérimentalement infectés, chevaux et autres animaux. Ensuite, par les travaux d'Inada (1917), Martin et Pettit (1917), Körner (1925) et d'autres, et enfin dernièrement par Schüffner (1932) Uhlenhuth et Zimmermann (1934), on a constaté l'action favorable du sérum antispirochétosique.

En France, il existe un sérum préparé à l'Institut Pasteur par L. Martin et A. Pettit par injection au cheval, de cultures de spirochètes faites sur milieu de sérum de lapin et eau physiologique.

Comment conduire le traitement ?

Il faut employer systématiquement le sérum, dès le début de la maladie sous forme d'injections sous-cutanées, même intra-musculaires, à la dose de 60 à 70 centimètres cubes le premier jour en deux fois (d'abord 50 centimètres cubes puis 20 centi-

mètres cubes), les deux ou trois jours suivants on injectera 20 à 40 centimètres cubes par 24 heures (Martin et Pettit).

Une sérothérapie appliquée plus ou moins tard, c'est laisser passer un temps précieux et prêter à discussion l'efficacité de cette thérapie.

Traitement symptomatique. — Le traitement symptomatique consiste dans une application thérapeutique en rapport avec les désordres que le malade peut présenter. Une des premières indications consiste à exiger le *repos au lit*. Ensuite viennent :

- la désinfection de la bouche et des dents,
- antiseptiques généraux : l'uroformine (1 gr. 50 par jour),
- le salicylate de soude *per os* (1 à 3 grammes par jour),
- le benzoate de soude (1 à 2 grammes), le salol,
- des lavements froids quotidiens, bien tièdes à 33°-35°, si la fièvre est élevée,
- vessie de glace à demeure sur la tête, qui calme la céphalée,
- des sédatifs du système nerveux, analgésiques, contre les myalgies, la rachialgie et la céphalie,
- en cas de dépression intense : adrénaline,
- au cas d'affaiblissements du cœur, on aura recours aux toniques cardiaques habituels : caféine, huile camphrée, etc.

En somme, la médication symptomatique est une question à résoudre au lit du malade. En plus

on soumettra les malades à un régime hypotoxique lacto-végétarien jusqu'à la fin de la rechute, puis, après cette date, à une alimentation mixte suffisamment copieuse. Un repos prolongé sera recommandé au malade, du fait de l'asthénie durable qui marque la convalescence.

Pour terminer, nous allons insister sur le rôle thérapeutique de la *ponction lombaire*. En dehors de sa valeur diagnostique, la ponction lombaire a une action thérapeutique incontestable. Nombreuses sont les observations où la rétrocession des signes se fait immédiatement, ou peu après l'avoir pratiquée. Aussi, devra-t-on la pratiquer, autant de fois que cela est nécessaire.

Son action porte surtout sur la céphalée et la rachialgie : l'amélioration est immédiate. Dans certains cas une amélioration de tous les signes fonctionnels, voire des signes physiques et de l'évolution, peut se voir. C'est ainsi, qu'Apert et Broca ont vu disparaître un signe de Kernig après la ponction lombaire.

M. Bloch et Pierre Hebert, constatent avec curiosité chez leurs malades, une sédation presque immédiate des myalgies, après la ponction lombaire « bien que la pression du liquide céphalo-rachidien et sa composition fussent normales ». Mais ils le font pourtant remarquer, étant donné l'intensité extrême des myalgies dans la forme qu'ils décrivent, qu'il n'y a pas là qu'une sédation, car les douleurs persistent aussi vives à la pression, dans la plupart

des muscles, pendant les 3-4 premiers jours, se localisant dans la suite aux muscles des gouttières vertébrales et surtout aux mollets.

Chez notre malade, l'influence sédative de la ponction lombaire a été d'une netteté remarquable. A chaque rachicentèse, nous avons vu disparaître avec la céphalée, les autres signes traduisant la réaction méningée.

En résumé, la ponction lombaire a une valeur à la fois *diagnostique*, car elle permet d'affirmer une réaction méningée anatomique, *pronostique*, car elle renseigne sur l'intensité de la réaction et permet de suivre son évolution et *thérapeutique*, comme nous venons de le voir.

CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS

A) La spirochétose anictérique déterminée par le spirochète d'Inada et Ido est susceptible de revêtir différents aspects cliniques, réalisant :

1° Une forme anictérique à type *méningé pur*, dont on peut rapprocher :

a) Une forme à rechutes multiples.

b) Une forme méningo-subictérique.

c) Une forme psycho-méningée.

2° Une forme anictérique à type myalgique.

3° Une forme anictérique à type rénal.

4° Une forme anictérique à type méningo-rénal.

5° Une forme anictérique à type de polysérite aiguë.

6° Des formes où il y a association :

a) Des différents syndromes (méningés, myalgique et rénal) entre eux.

b) Des différents syndromes entre eux, avec rechutes multiples.

c) De spirochétose anictérique, avec une autre affection.

7° Des formes occultes.

B) Les spirochètoses anictériques peuvent être soupçonnées cliniquement par :

- leur début brusque, avec fièvre élevée et céphalée,
 - les courbatures ou myalgies, plus ou moins intenses,
 - l'injection conjunctivo-ciliaire,
 - une efflorescence d'herpès labial, nasal ou palpébral.
 - des signes de réaction méningée,
- jointes à la notion étiologique.

C) Les examens de laboratoire :

- 1° recherche directe du spirochète,
 - 2° l'inoculation des humeurs au cobaye,
 - 3° la réaction des immunisines, et
 - 4° le séro-diagnostic,
- sont les moyens de diagnostic de certitude.

D) L'évolution, peut se faire vers la guérison d'emblée, ou, après une période d'accalmie suivie d'une ou de plusieurs rechutes fébriles, accompagnées ou non de signes déjà observés.

Le pronostic est généralement favorable, sauf tares hépatiques ou rénales antérieures graves.

E) Au point de vue pathogénique :

- 1° La spirochètose anictérique est, avant tout une affection endémique qui frappe plus particulièrement l'adulte jeune.

2° L'origine surtout hydrique, jointe à la prédominance estivo-automnale nette de la spirochètose anictérique, soulignent la parenté étroite entre certains spirochètes dits « aquicoles » et le *spirochaeta ictéro-hémorragiae*.

3° Le rat, réservoir de virus, semble particulièrement incriminé, dans la propagation de la maladie. Il serait un hôte intermédiaire indispensable à la contamination humaine.

4° La voie transcutanée est le mode de contamination le plus fréquent.

5° L'origine des rechutes nous reste obscure.

E) Au point de vue thérapeutique, nous soulignons :

1° L'efficacité de la sérothérapie appliquée *dès le début de l'affection*.

2° Les effets remarquables de la ponction lombaire, sur l'amélioration des signes fonctionnels, voire physiques, et parfois sur l'évolution de la maladie.

3° Des travaux modernes, ont démontré la possibilité d'une thérapeutique bismuthique, en dehors de toute atteinte rénale.

G) Sans doute, quand la notion du polymorphisme des états cliniques réalisés par le spirochète d'Inada et Ido, aura mieux pénétrée dans les esprits, verrons-nous s'en multiplier les exemples. Des états infectieux, au premier abord mal déterminés, seront

rangés, par une enquête étiologique plus approfondie, une analyse plus minutieuse des symptômes associés à la fièvre, et des recherches de laboratoire précises, dans le cadre de la spirochétose anictérique déterminée par le *spirochaeta ictéro-hémorragiae* d'Inada et Ido.

VU : *Le Doyen,*
ROUSSY.

VU : *Le Président,*
BEZANÇON

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AMEUILLE (P.). — Néphrite aiguë avec ictère et spirochétose ictéro-hémorragique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 2281).
- AMEUILLE (P.), PARISOT (J.) et L. TIXIER (de Nevers). — Néphrites aiguës avec ictère (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 544).
- AMEUILLE (P.) et L. TIXIER (de Nevers). — La tension artérielle dans les néphrites de guerre (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 2285).
- APERT (E.) et BROCA (R.). — A propos de deux cas de méningite lymphocytaire avec issue favorable. Un cas spirochétosique et un cas de nature indéterminée (*Presse Méd.*, 20 déc. 1922, p. 1093).
- AUBERTIN (Ch.) et POUTMAILLOUX (M.). — Spirochétose ictéro-hémorragique d'origine hydrique (*Conc. Méd.*, 2 fév. 1930, p. 308).
- Spirochétose ictéro-hémorragique mortelle d'origine hydrique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1929, p. 114).
- BAERMANN (G.) et ZUELZER (M.). — Ätiologie der Weilschen Krankheit. (*Klin. Woch.*, 21 mai 1927, p. 979).
- BEITZKE (H.). — Ueber die pathologische Anatomie der austretenden Gelbsucht Weil'sche Krankheit (*Berl. Klin. Woch.*, 1916, p. 188).
- BERNARD (Et.) et DREYFUS (G.). — Rôle de l'action hypothermisante de l'azotémie sur la courbe thermique de la spirochétose ictérogène. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, p. 1467).
- BESSEMANS (A.) et THIRY (U.). — Contribution à l'étude des leptospires aquicoles (*Revue belge des Sciences médicales*, t. II, 10 déc. 1930).
- BLOCH (M.) et HÉBERT (P.). — Myalgies généralisées simulant une méningite aiguë. Spirochétose anictérique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1917, p. 75).
- BOQUIEN (Y.). — La méningite lymphocytaire curable (*Thèse de Paris*, 1933).

- BRULÉ (M.), LIÈVRE (J. A) et TSATSARONIS. — Deux cas de spirochétose ictérigène à type d'ictère catarrhal. Anurie spirochétosique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1932, p. 520).
- BRULÉ (M.) et MOREAU (R.). — Sur les causes de la rétention biliaire dans les spirochétoses ictéro-hémorragiques (*C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 474).
- BRULÉ (M.) et STÉHELIN. — Spirochétose ictéro-hémorragique sans azotémie pendant la rémission thermique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1929, p. 1043).
- CAMINOPETROS (J.). — Sur l'existence de foyers de spirochétose ictéro-hémorragique murine à Athènes, à Syra et au Pirée. Identité des souches murines avec une souche humaine isolée à Athènes (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, p. 1316).
- CARRIER. — *Les syndromes ictériques*. (Doin, 1930).
- CASTAIGNE et FIESSINGER. — La spiroch. ictér. Les formes cliniques et leur traitement. (*Journal des Praticiens*, oct. 1917 ; *Journal médical français*, avril 1929).
- CAUSSADE et LOGRE. — États méningés avec hypertension considérable du liquide céphalo-rachidien ; guérison rapide par la ponction lombaire (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 janvier 1912).
- CHABROL. — *Les Ictères*, (Masson, 1932).
- CHAUFFARD. — Rapport sur un travail de MM. Martin et Pettit ayant pour titre : « Trois cas de spirochétose ictéro-hémorragique en France » (*Acad. Méd.*, 7 nov. 1916, p. 346).
- COCHEZ (P.) et FICHET. — Nouvelles observations de spirochétose méningée anictérique (*Presse Méd.*, 22 avril 1933, p. 646).
- COSTA (S.) et TROISIER (J.). — Spirochétose ictéro-hémorragique sans ictère, hémorragie, ni rechute (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 1806).
- Réactions méningées dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Virulence du liquide céphalo-rachidien. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 1802).
- Méningite avec subictère dans la spirochétose ictéro-hémorragique. Virulence du liquide céphalo-rachidien (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 1928).
- Virulence du liquide céphalo-rachidien dans la spirochétose-ictéro-hémorragique, à la période initiale et au moment de la rechute (*C. R. Soc. Biol.*, 1916, p. 1038).

- Le point phrénique dans l'ictère infectieux (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 1635).
- La méningite dans la spirochétose ictéro-hémorragique (*Presse Méd.*, 2 avril 1917, p. 189).
- Réactions cytologiques et chimiques du liquide céphalo-rachidien dans la spirochétose ictéro-hémorragique (*C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 29).
- Nouvelles observations de spirochétose ictéro-hémorragique à forme méningée avec subictère (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1918, p. 502).
- Nouvelles observations de spirochétose ictéro-hémorragique à forme méningée pure. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. hop. Paris*, 1918, p. 762).
- Les réactions cytologiques du liquide céphalo-rachidien dans leur rapport avec sa virulence au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique (*C. R. Soc. Biol.*, 1918, p. 1269).
- Virulence comparée du liquide céphalo-rachidien et du sang dans la spirochétose ictéro-hémorragique (*C. R. Soc. Biol.*, 1918, p. 1267).
- COSTA (J.) PECKER (H.) et TROISIER (J.). — L'azotémie dans la spirochétose, ictéro-hémorragique d'après l'examen du liquide céphalo-rachidien (*C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 375).
- COURMONT (J.) et DURAND (P.). — Le rat d'égout « réservoir de virus » pour la spirochétose ictéro-hémorragique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1917, p. 115).
- Pénétration transcutanée du spirochète de l'ictère hémorragique (*C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 277).
- DAWSON (B.) et HUME (W. E.). — *Jaundice of infection origine* (*Quarterley Journal of Medicine*, 1916-1917, X, p. 90).
- DEBRAY et IONESCO. — Forme à rechute de spirochétose méningée pure (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, p. 831).
- FAVRE et FIESSINGER (N.). — Des facilités de diagnostic de la spirochétose ictérique grâce à la méthode de Fontana-Fribondeau appliquée à l'examen des urines centrifugées (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 2070).
- FAVRE et MATHIEU (R.). — Notes cliniques sur quelques cas de spirochétose anictérique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1917, p. 1273).

FIESSINGER (N.). — La nouvelle spirochétose : la spirochétose française (*Annales de Méd.*, 1918, p. 156).

— A propos des spirochètes du méat et de l'urine chez l'homme normal (*C. R. Soc. Biol.*, 1918, p. 38).

FIESSINGER (N.) et JANET (H.). — A propos de la spirochéturie dans la spirochétose ictéro-hémorragique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1921, p. 396).

FIESSINGER (N.) et LEROY. — Spirochétose ictérique à spirochète ictéro-hémorragiae. Formes myalgiques, méningées, hémorragiques. Action rapide du sérum « Martin et Pettit » (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1917, p. 1035).

FIESSINGER (N.), OLIVIER (H. R.) et HERBAIN (M.). — *Les diagnostics biologiques* (Maloine, édit., 1929).

FOURNEAU. — Les méningites lymphocytaires curables (*Thèse Paris*, 1931).

GADRAT (J.). — L'azotémie dans la spirochétose ictéro-hémorragique (*Toulouse Méd.*, 1^{er} déc. 1931, p. 837).

GARNIER (M.), NICAUD (P.) et MAISLER (A.). — Spirochétose méningée pure à rechutes (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, p. 869).

GARNIER (M.) et REILLY. — Action de la bile sur la virulence du spirochaeta ictéro-hémorragiae (*C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 41).

— La recherche des substances immunisantes chez les convalescents de spirochétose ictérigène (*C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 101).

— Les formes prolongées de la spirochétose ictérigène (forme rénale et hépato-splénique) (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1917, p. 711).

— Les réactions méningées au cours de la spirochétose ictérigène (*C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 446).

— Influence de la cholalémie sur l'évolution de la spirochétose ictérigène chez l'homme. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1917).

GOEBEL. — Beiträge zur sogenannten weils'che krankheit (*Mediz. Klinik*, 1916, 12, 381).

GOETZ (Y.). — Le diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique en Afrique occidentale française (*Thèse de Paris*, 1933).

GUILLAÏN et RICHET (Ch.) fils. — Etude sur une maladie infectieuse caractérisée par l'ictère et un syndrome méningé (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1910, p. 289).

- HALBRON (P.) et KLOTZ (H. Pierre). — Spirochétose méningée pure à double rechute avec hyperglycorachie du liquide céphalo-rachidien (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, p. 514).
- HARVIER (M.) et CHABRUN. — Spirochétose anictérique à forme de polysérite aiguë bénigne, suivie de néphrite hématurique (*Paris Méd.*, 5 juin 1926, p. 541).
- HARVIER (M.) et Mlle WILM (A.). — Méningite aiguë bénigne à polynuéclaires. Spirochétose méningée pure (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, p. 893).
- HESNARD. — Contribution à l'étude des troubles psychiques dans la spirochétose ictériqène (*Encéphale*, t. XXI, n° 4, avril 1926).
- HESNARD et SEGUY. — Note sur les troubles psychiques dans la spirochétose ictéro-hémorragique. (*Soc. de Méd. et d'Hyg. coloniale de Marseille*, 9 avril 1925, in *Marseille Méd.* p. 668).
- INADA, IDO, HOKI, KANEKO et IRO. — Etiologie, mode d'infection et thérapeutique de la maladie de Weil (spirochétose ictéro-hémorragique) (*Journal of experim. Medic.*, mars 1916).
- KASHINA, SHIAZAWA et KITAYAMA. — Studies of *Leptospira hebdomadis* (*Journal Exp. Med.*, t. XLII, déc. 1925, p. 873).
- LAIGNEL-LAVASTINE (M.), BOQUIEN (Y.) et PUYMARTIN (Ch.). — Spirochétose méningée anictérique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, p. 802).
- LAUBRY et FOIX. — Syndrome méningé avec polynucléose rachidienne d'origine indéterminée (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1910, p. 230).
- LAUBRY et PARVU. — Syndrome méningé, avec lymphocytose rachidienne, d'origine indéterminée (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1910, p. 236).
- LAVERGNE (V. de), MASSON (P.) et STUMPF (R.). — Réflexions sur l'étiologie de la spirochétose ictéro-hémorragique : origine murine. Transmission par l'eau. (*Revue d'Hyg.*, oct. 1931, p. 721).
- LAVERGNE (V. de) et PERRIER. — Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique. Absence d'agglutinines spécifiques. Parallélisme entre l'évolution de l'azotémie et la marche de la température. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1925, p. 513).
- LAVERGNE (V. de) et LÉVY Robert. — Spirochétose ictéro-hémorragique. Durée de la période d'incubation (*Presse Méd.*, 6 mai 1931, p. 651).

- LEMIERRE (A.) et LAPLÂNE (R.). — Sur un cas de spirochétose anictérique (*Gazette des Hép.*, 4 juillet 1934, p. 965).
- MANINE. — De la forme hépatique dans la spirochétose observée à Lorient (*Bull. et Mem. Soc. Méd. Hép. Paris*, 1918, p. 799).
- MANINE et CRISTAU. — Note sur la spirochetose (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hép. Paris*, 1917, p. 977).
- MARTIN (L.) et PETTIT (A.). — *Spirochétose ictéro-hémorragique* (Masson, 1919).
- MARTIN (L.), PETTIT (A.) et VAUDREMER. — Sur les propriétés agglutinantes et immunisantes du sérum sanguin chez les sujets atteints de spirochétose ictéro-hémorragique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 949). — Culture du *spirochaeta ictéro-hémorragiae* (*C. R. Soc. Biol.*, 1917, p. 197).
- MEERSSEMAN, FRIESS et COUMEL. — Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique anictérique, (*Monde Méd.*, 1^{er} juill. 1931).
- MERKLEN (Pr.). — Ictère grave ; hépato-néphrite aiguë massive (*Presse Méd.*, 3 avril 1916, p. 151 et *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hép. Paris*, 1916, p. 754).
- MERKLEN (Pr.) et ADNOT (A.). — Spirochétose ictérique ; azotémie et fièvre ; rétention chlorurée sèche (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hép. Paris*, 1932, p. 246).
- MERKLEN (Pr.) et GOUNNELLE (H.). — Sur l'existence des néphrites aiguës à spirochètes (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hép. Paris*, 1933, p. 1582).
- MERKLEN (Pr.) et LIOUST (Ch.). — Six nouveaux cas d'intoxication hépato-rénale aiguë avec azotémie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hép. Paris*, 1916, p. 1686).
- NICAUD (P.). — La spirochétose méningée pure (*Presse Méd.*, 18 mai 1932, p. 793).
- PAGNIEZ (Ph.), CAYREL, LÉVY (P. P.) et de LÉOBARDY. — Etude clinique de 45 cas de spirochétose ictérogène (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hép. Paris*, 1917, p. 1181).
- PAGNIEZ (Ph.) et SCHEIKEVITCH (V.). — Un cas d'ictère avec néphrite (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hép. Paris*, 1916, p. 1180).
- PETTIT (A.). — A propos du spirochète de Lorient (*C. R. Soc. Biol.*, 26 janv. 1926).
- *Contribution à l'étude des spirochétidés* (2 vol., Paris, 1928-1929).

- PETTIT (A.) et ETCHEGOIN. — Sur la résistance d'agglutinines pour le spirochaeta ictéro-hémorragiae dans le liquide céphalo-rachidien, (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, p. 918).
- POUMAILLOUX (M.). — Spirochétoses anictériques, (*La Méd. Prat.*, 20 déc. 1931).
- RENAUX. — Note sur la spirochètose, (*C. R. Soc. Biol.*, 1916, p. 947).
- SACQUÉPÉE et BOIDIN. — Forme nerveuse de la spirochètose ictéro-hémorragique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1917, p. 455).
- SALOMON (M.) et NEVEUX (R.). — Spirochèturie et néphrites de guerre. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1918, p. 852).
- SAZERAC, HIROSI, NAKAMURA et M^{me} KITCHEVATZ. — Action du bis-muth sur l'ictère hémorragique (*Acad. Sc.*, 7 févr. 1927).
- SCHWARTZ (S.). — Spirochètose méningée pure à spirochète d'Inada et Ido. (*Thèse de Paris*, 1931).
- SHUSUKE HIGUCHI. — Ueber die Verteilung der Spirochaeta (Leptospira) ictéro-hémorragiae im Rattenkorper und deren Ausscheidungsweg (*Trans. Japan. Path. Soc.*, t. XX, 1930, p. 550).
- STEFANOPOULO (G.) et HOSOYA (S.). — Recherches sur les spirochètes ictérogènes. Les spirochètes du « Akiyami » ou « fièvre d'automne » du Japon. (*Bull. Soc. Path. exot.*, t. XXII, n° 10, 11 déc. 1929, p. 923).
- Sur les spirochètidés, agents de la fièvre d'automne du Japon (spirochaeta automnalis) (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, mai 1929, p. 1317).
- TAPIE (J.) et BOUNHOURE. — Deux cas de spirochètose à forme méningée (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1925, p. 604).
- TIXIER (L.) et de SEZE (Stanislas). — Ictère spirochètosique professionnel d'origine fluviale avec double recrudescence fébrile. Etude comparative des trois courbes thermique, urinaire et uréique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1928, p. 1336).
- Un nouveau cas de spirochètose ictéro-hémorragique professionnelle d'origine fluviale certaine. Inoculation au cobaye négative à la recrudescence (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1929, p. 17).
- TRIBONDEAU et DUBREUIL. — Coloration et nitratisation des spirochètes ictérogènes dans les frottis de foie de cobaye (*C. R. Soc. Biol.*, 1917).
- TROISIER (J.). — Les séquelles rénales tardives de la spirochètose ictéro-hémorragique (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, p. 910).

- La spirochétose méningée. Son origine hydrique (1^{er} Congrès intern. de Microbiologie Paris, 1930, t. II, p. 254).
- TROISIER (J.), BARIÉTY (M.) et BROUET (G.). — Spirochétose ictéro-hémorragique après morsure de rat. Méningite purulente. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris* 1934, p. 1451).
- TROISIER (J.), BARIÉTY (M.), M^{lle} ERBER (B.), BROUET (G.) et M^{lle} SIFFERLEN (J.). — Spirochétose méningée et méningo-typhus. (*Presse Méd.*, 4 mai 1935, p. 713).
- TROISIER (J.), BARIÉTY (M.), M^{lle} ERBER (B.) et GABRIEL (P.). — Existe-t-il une spirochétose occulte d'origine hydrique ? (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1934, p. 26).
- TROISIER (J.) et BOQUIEN (Y.). — Spirochétose méningée d'origine hydrique. Contamination digitale, (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1930, p. 1298).
- *La spirochétose méningée.* (Masson, édit., Paris 1933).
- TROISIER (J.) et CLÉMENT (R.). — *Les ictères infectieux*, (Doin, édit., 1930).
- TROISIER (J.), M^{lle} ERBER (B.) et MONNEROT-DUMAINE (M.). — Spirochétose méningée d'origine fluviale (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1930, p. 528).
- TROISIER (J.), KINDBERG (L.) et MONNEROT-DUMAINE (M.). — Recrudescence estivale de la spirochétose ictéro-hémorragique provoquée par les bains de rivière (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1929, p. 1161).
- UHLENHUTH (P.). — Zur Epidemiologie der Weilschen krankheit mit besonderer Berücksichtigung der Wasserinfection. (*Münch. Mediz. Woch.*, 2.047, 28 nov. 1930 et 2.098, 5 déc. 1930).
- UHLENHUTH (P.) et SEIFFERT. — Untersuchungen über die Ausheilung der Weilschen krankheit bei Meerscheintchen unter der Behandlung mit Bismutho-Yatren A (*Centralbl. f. Bakt.*, I, t. CXIV, 1929, p. 241).
- UHLENHUTH (P.) et ZIMMERMANN (E.). — Beiträge zur Chemo und Serotherapie der Weilschen krankheit (*Mediz. Klinik*, n° 12, 22 mars 1935, p. 375).
- VINCENT (G.). — La spirochétose ictéro-hémorragique à Paris à propos de quelques observations récentes (*Thèse de Paris*, 1933).
- WIDAL, LEMIERRE, COTONI et KINDBERG. — Epidémie d'états méningés avec liquide céphalo-rachidien clair et amicrobien (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1910, p. 270).

Saint-Amand (Cher). — Imp. R. BUSSIÈRE. — 19-6-1935.

